ФАРМАКОЛОГИЯ
В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Под редакцией А. Рамачандрана

Перевод с английского под редакцией
проф. Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

PHARMACOLOGY
RECALL

2nd Edition

RECALL SERIES EDITOR
Lorne H. Blackbourne, MD
Trauma, Burn, and Critical Care Surgeon
San Antonio, Texas

EDITOR
ANAND RAMACHANDRAN, MD
Comprehensive Ophthalmologist
Columbus, Ohio

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aries • Hong Kong • Sydney • Tokyo

ФАРМАКОЛОГИЯ
В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Редактор
Ананд Рамачандран,
доктор медицины, практикующий офтальмолог,
Колумбус, Огайо

Перевод с английского под редакцией
проф. Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2009

УДК 615
ББК 52.81
Ф24

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» в качестве учебно-методического пособия для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечебное дело», 060103.65 «Педиатрия», 060104.65 «Медико-профилактическое дело», 060105.65 «Стоматология»

This is a translation of «Pharmacology recall», 2nd Edition, editor Anand Ramachandran.
Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA.

Ф24 **Фармакология в вопросах и ответах** / ред. Ананд Рамачандран ; пер. с англ. под ред. Р. Н. Аляутдина, В. Ю. Балабаньяна. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 560 с.
ISBN 978-5-9704-1191-9

Книгу «Фармакология в вопросах и ответах» можно рассматривать как руководство для студентов медицинских вузов и врачей общей практики. Композиция книги способствует лучшему усвоению материала, позволяет постоянно проверять свои знания и обновлять имеющуюся в памяти информацию. Материал представлен в виде двух колонок: в одной краткие вопросы, в другой — ответы, что способствует быстрому запоминанию. Уязвимые места в своих знаниях легко определить с помощью закладки, закрывая ответы на правой половине страницы и самостоятельно отвечая на вопросы. При повторном чтении текста студент может сосредоточить внимание на вопросах, на которые он прежде ответил неверно, не теряя времени на чтение уже изученного материала.

В качестве дополнительной помощи книга предлагает раздел «Краткий обзор фармакологии», который позволяет быстро повторить материал перед занятиями или экзаменами. Рисунки поясняют наиболее важную информацию.

«Фармакология в вопросах и ответах» — результат совместной работы профессоров, ординаторов и студентов, участвовавших в создании окончательного варианта книги, которая будет полезна для студентов, изучающих фармакологию.

УДК 615
ББК 52.81

Конкретные рекомендации, побочные реакции и дозировки лекарственных препаратов, указанных в книге, могут изменяться. Читатель может получить подробную информацию из аннотаций, прилагаемых производителем к определённым препаратам. Авторы, редакторы, издатели или распространители не несут ответственность за ошибки, упущения или за последствия применения данной информации, а также за ущерб, нанесённый человеку или собственности вследствие данной публикации.

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins
© Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», перевод на русский язык, 2009
© Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление русского издания, 2009

ISBN 978-5-9704-1191-9

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке 7
Предисловие 8
Авторский коллектив 9
Благодарность 10
Список сокращений 11

РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ **15**

1. Введение в фармакологию 17
2. Фармакокинетика 20
3. Фармакодинамика 27
4. Дозирование лекарственных средств и рецептура 32

РАЗДЕЛ II. ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА **39**

5. Введение в фармакологию вегетативной нервной системы 41
6. Холиномиметики 45
7. Холиноблокаторы 53
8. Адреномиметики 60
9. Адреноблокаторы 70

РАЗДЕЛ III. ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА **79**

10. Введение в фармакологию центральной нервной системы 81
11. Анксиолитики, снотворные и седативные средства 83
12. Антипсихотические средства (нейролептики) 89
13. Средства для лечения депрессий и маний 95
14. Противосудорожные средства 103
15. Средства, применяемые при нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы 113
16. Общие и местные анестетики 121
17. Стимуляторы ЦНС 136
18. Алкоголь и средства, вызывающие лекарственную зависимость 140
19. Опиоидные анальгетики и их антагонисты 146

РАЗДЕЛ IV. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА **155**

20. Антигипертензивные средства 157
21. Антиаритмические средства 171
22. Средства, применяемые при хронической застойной сердечной недостаточности 185
23. Диуретики 193
24. Антиангинальные средства 201
25. Антикоагулянты, фибринолитики и антиагреганты 207
26. Антигиперлипидемические средства 218
27. Средства, применяемые при анемиях 226

РАЗДЕЛ V. ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА **229**

28. Средства, применяемые при бронхиальной астме, ринитах и кашле 231

РАЗДЕЛ VI. ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА 239

29. Гормоны гипоталамуса и гипофиза 241
30. Тиреоидные и антитиреоидные средства 246
31. Препараты половых гормонов и средства, применяемые в репродуктивной медицине 252
32. Кортикостероиды и их антагонисты 265
33. Инсулин и средства, применяемые при сахарном диабете 271
34. Средства, влияющие на обмен кальция и метаболизм костной ткани 279

РАЗДЕЛ VII. ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ 285

35. Противовоспалительные средства и ацетаминофен 287
36. Средства, применяемые при подагре 298
37. Биологически активные вещества (аутокоиды) и их антагонисты 305

РАЗДЕЛ VIII. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА 311

38. Средства, применяемые при заболеваниях пищеварительной системы 313

РАЗДЕЛ IX. ИММУННАЯ СИСТЕМА 323

39. Противоопухолевые средства 325
40. Иммуномодуляторы 349

РАЗДЕЛ X. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА 359

41. Общие сведения об антибактериальных средствах 361
42. Пенициллины 366
43. Цефалоспорины и другие средства, нарушающие синтез клеточной стенки 372
44. Антибиотики, нарушающие синтез белка 380
45. Хинолоны и средства, применяемые при инфекциях мочевыводящих путей 391
46. Антагонисты фолиевой кислоты 395
47. Противогрибковые средства 400
48. Противопротозойные средства 409
49. Противогельминтные средства 423
50. Противовирусные средства 430
51. Средства, применяемые при туберкулёзе и проказе 446

РАЗДЕЛ XI. ТОКСИКОЛОГИЯ 453

52. Токсикология 455
53. Краткий обзор фармакологии 474

Приложения 539
Приложение А. Примеры задач 541
Приложение Б. Антимикробные средства, эффективные в отношении конкретных микроорганизмов 544
Предметный указатель 548

Предисловие к изданию на русском языке

Повышение познавательной мотивации у студента является извечной проблемой высшей школы. Преподаватели постоянно совершенствуют учебный процесс, чтобы вызвать интерес у студентов. Удачной, на мой взгляд, попыткой создать оригинальное учебное пособие по фармакологии явилась «Фармакология в вопросах и ответах» А. Рамачандрана. Поставленные вопросы привлекают внимание к наиболее важным и сложным разделам фармакологии, а ответы составлены на современном профессиональном уровне. Важно отметить, что в создании данного пособия наравне с преподавателями принимали участие студенты. Возможно, это явилось причиной привлекательности книги.

Учебное пособие «Фармакология в вопросах и ответах» может быть рекомендовано студентам медицинских вузов и медицинских факультетов университетов.

Зав. кафедрой фармакологии
фармацевтического факультета
ММА им. И.М. Сеченова,
д-р мед. наук, проф. Р.Н. Аляутдин

Предисловие

Когда мы писали книгу «Фармакология в вопросах и ответах», то ориентировались на знания, которыми должен обладать студент медико-профилактического факультета и врач общей практики. Композиция книги способствует лучшему усвоению материала, но для этого текст необходимо прочитать, осознать и добавить к имеющимся знаниям новую информацию. «Фармакология в вопросах и ответах» позволяет увидеть главное в учебном материале и структурировать его для лучшего запоминания. Материал представлен в виде двух колонок: в одной краткие вопросы, в другой — ответы, что способствует быстрому запоминанию. Уязвимые места в своих познаниях легко определить с помощью закладки, закрывая ответы на правой половине страницы и самостоятельно отвечая на вопросы. При повторном чтении текста Вы сможете сосредоточить внимание на вопросах, на которые вначале ответили неверно, не теряя времени на чтение уже изученного.

В качестве дополнительной помощи книга предлагает «Краткий обзор фармакологии» (гл. 53), позволяющий быстро повторить материал перед занятиями или экзаменами. Общие вопросы выделены жирным шрифтом. Рисунки иллюстрируют наиболее важную информацию.

«Фармакология в вопросах и ответах» — результат совместной работы профессоров, ординаторов и студентов, участвовавших в создании окончательного варианта книги. Надеемся, что она будет полезна Вам при изучении фармакологии.

Комментарии и предложения приветствуются. Мы обязательно используем Ваши идеи при работе над последующими изданиями. Пожалуйста, отправляйте их в издательство *Lippincott Williams & Wilkins*, на веб-сайт *LWW.com/medstudent.*

А. Рамачандран, доктор медицины

Авторский коллектив

Симати Балараман, доктор медицины
Майкл Бесс, доктор медицины
Ангела Чандлер, доктор медицины
Марк Деллийсгер, доктор медицины
Эрин Донахен, доктор медицины
Джон Хагопиан, доктор медицины
Сара Хиршфелд, доктор медицины
Джоанна Дженжен, доктор медицины
Стив Ли, доктор медицины
Маркус Леонг, доктор медицины
Джимми Лийонм, студент медицинского института
Джозеф Мак, доктор медицины
Джайшри Маноар, студент медицинского института
Скаба Миали, доктор медицины
Ума Мурти, RPH
Танн Николс, студент III курса медицинского института
Митеш К. Патель, доктор медицины
Никеш К. Патель, доктор медицины
Анм Рагупати, доктор медицины
Вимала Рамахандран, доктор медицины
Доуг Реадер, доктор медицины
Джон А. Шершель, студент III курса медицинского института
Маралян Сивольт, доктор медицины
Замир Шах, доктор медицины
Марк Шевчик, RPH
Ранди Ванворис, доктор медицины
Джон Вауг, доктор медицины
Майкл Вейнсток, доктор медицины

РЕЦЕНЗЕНТЫ ПЕРВОГО ИЗДАНИЯ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Мириам Чан, доктор фармации, Колумбус, Огайо
Кэти Морман, доктор фармации, Колумбус, Огайо
Ричард Фертел, доктор философии, профессор фармакологии, Медицинский университет Огайо, Колумбус, Огайо
Даниель А. Кохель, доктор философии, профессор фармакологии, Медицинский колледж Огайо, Толедо, Огайо
Бенедикт Р. Люкхеси, доктор философии, доктор медицины, профессор фармакологии, Медицинский университет в Мичигане, Анн-Арбор, Мичиган
Рональд Мельгрен, доктор философии, профессор фармакологии, Медицинский колледж Огайо, Толедо, Огайо
Кейт Зендлер, доктор философии, профессор фармакологии, Медицинский колледж Огайо, Толедо, Огайо
Ангела Шверлен, доктор фармации, Колумбус, Огайо

Благодарность

Хочу поблагодарить за помощь сотрудников *Lippincott Williams & Wilkins*. Я также признателен многим студентам, обеспечивавшим меня информацией с помощью веб-сайтов и электронной почты. Их комментарии были крайне полезны при работе над книгой.

Список сокращений

* — торговое наименование лекарственного препарата
℗ — не зарегистрированный в России лекарственный препарат
⊗ — аннулированное лекарственное средство
3-ОМД — 3-О-метилдопа
5-НТ — от англ. 5-*hydroxytriptamine* — 5-гидрокситриптамин (серотонин)
5-ФдУМФ — 5-фтордезоксиуридинмонофосфат
АБВД — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин (схема лечения)
АВ — атриовентрикулярный
АДГ — антидиуретический гормон
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АМФ — аденозинмонофосфорная кислота
АПБ — ацилпереносящий белок
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БМК — бетанехол, стимулирующий мочевой пузырь и кишечник
БМПРС — болезньмодифицирующие противоревматоидные средства
ВБЦ — винбластин, блеомицин, цисплатин (схема лечения)
ВБЭ — ванкомицинустойчивые энтерококки
ВГВ — вирус гепатита В
ВГЧ — вирус герпеса человека
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВНС — вегетативная нервная система
Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГГФРТ — гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза
ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза
ГМФ — гуанозинмонофосфорная кислота
ГРБ — гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДГТ — дигидротестостерон
дГТФ — дезоксигуанозинтрифосфат
ДГФ — дигидрофолат
ДГЭА — дегидроэпиандростерон
ДИК — дистальные извитые канальцы
ДИТ — дийодтирозин
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
дУМФ — дезоксиуридинмонофосфат
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин

ИМ — инфаркт миокарда
ИМФ — инозинмонофосфат
ИОТ — ингибиторы обратной трансферазы
ИТФ — инозитолтрифосфат
КОМТ — ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
ЛС — лекарственное средство
ЛФК — лечебная физкультура
МАИ — *Mycobacterium avium*-инфекция
МАО — моноаминоксидаза
МИТ — монойодтирозин
МНФ — мононуклеарные фагоциты
МОПП — мехлорэтамин, онкоцин (винкристин) прокарбазин, преднизон (схема лечения)
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной трансферазы
ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной трансферазы
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НПХ — нейтральный протамин Хагедорна
НСКЦ — неспецифичный к стадиям клеточного цикла
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ — острый миелобластный лейкоз
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПВ — протромбиновое время
ПИК — проксимальные извитые канальцы
ПСБ — пенициллинсвязывающий белок
ПЦП — пневмоцистная пневмония
ПЦР — полимеразно-цепная реакция
ПЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты
РА — ревматоидный артрит
РНК — рибонуклеиновая кислота
СКВ — системная красная волчанка
СМРЭ — селективные модуляторы рецепторов эстрогена
СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
ССКЦ — специфичный к стадиям клеточного цикла
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тироксин
ТГ — тиреоглобулин
ТГФ — тетрагидрофолат
ТЛ — тиролиберин
ТПСП — тормозной постсинаптический потенциал
тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота
ТТГ — тиреотропный гормон
ФДЭ — фосфодиэстераза
ФНО-α — фактор некроза опухолей α

ФОС — фосфорорганические соединения
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФЭМА — фенилэтилмалонамид
ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз
ХМЛ — хронический миелоцитарный лейкоз
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ — электрокардиограмма
ЯФАТ — ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов
ABC — от англ. *airways* (проходимость дыхательных путей), *breathing* (дыхание), *circulation* (кровообращение)
LT — лейкотриены
MRSA — от англ. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — метициллинустойчивый золотистый стафилококк
PG — простагландины

Книгу посвящаю моим родителям и жене, Сандие,
чьи любовь и поддержка помогают сделать возможным всё.

Ананд Рамачандран

Раздел I Общая фармакология

Раздел 1 Общая фармакология

1 Введение в фармакологию

Что такое фармакология?

Фармакология — это наука о взаимодействии химических веществ с биологическими системами.

Что такое лекарственное средство (ЛС)?

ЛС — химический агент, действующий на биологические системы.

Назовите и дайте определения главным разделам фармакологии.

Фармакокинетика описывает действие организма на ЛС. Она включает такие разделы, как всасывание, распределение, метаболизм и выведение ЛС.

Фармакодинамика описывает действие ЛС на организм, изучает фармакологические эффекты ЛС и механизмы их возникновения.

Фармакотерапия изучает применение ЛС в целях профилактики, диагностики и лечения заболеваний.

Токсикология изучает действие ядов, токсичных и вредных веществ на биологические системы.

По нижеприведённым окончаниям определите группу ЛС и приведите примеры:

-азин	антипсихотические средства, производные фенотиазина[Р] (например, **хлорпромазин**).
-ан	средства для ингаляционного наркоза (например, **галотан**).
-азепам	анксиолитические средства (например, **диазепам**).
-битал	барбитураты, седативные средства (например, **фенобарбитал**).
-каин	местные анестетики (например, **кокаин**).
-иллин	пенициллины (например, **нафциллин**[Р]).
-циклин	антибиотики группы тетрациклина (например, **доксициклин**).
-олол	β-адреноблокаторы (например, **пропранолол**).

-оприл	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, **каптоприл**).
-статин	ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) (например, **ловастатин**).
-зозин	блокаторы постсинаптических α-адренорецепторов (например, **теразозин**).

Следует ли запоминать торговые названия? Необходимо в первую очередь знать международные непатентованные наименования. О торговых названиях даются только упоминания по тексту.

Необходимо ли знать подробную характеристику каждого препарата? Нет. Важно, чтобы Вы запомнили по крайней мере классификацию, механизм действия, терапевтическое применение и характерные побочные эффекты основных препаратов.

Как создаётся ЛС? Создание безопасного и эффективного препарата включает несколько этапов. Прежде всего необходимо провести испытания синтезированного вещества на животных. После исследования на животных и доклинического изучения производитель должен получить разрешение на клиническое испытание нового лекарственного препарата.

Опишите четыре фазы клинических испытаний.

I. Фармакокинетика нового лекарственного препарата изучается на небольшом числе добровольцев. Устанавливаются оптимальные дозировки, вызывающие желаемый эффект.

II. Препарат испытывают на большем числе пациентов с заболеванием, для лечения которого предлагается данный препарат. Проводят одинарное или двойное слепое клиническое исследование, включая плацебо. Это позволяет доказать эффективность ЛС, применяемого в нетоксичной дозе, у пациентов с конкретным заболеванием.

III. Исследование проводят на большом контингенте больных. Подробно изучается эффективность и безопасность вещества. Проводится сопоставление с другими препаратами этой группы. Если результаты проведённого исследования положительные, даётся разрешение на регистрацию и выпуск препарата для промышленного применения.

IV. Исследование продолжают в ходе клинического применения ЛС. Изучают токсичность препарата и наблюдают отдалённые последствия применения лекарства (рис. 1-1).

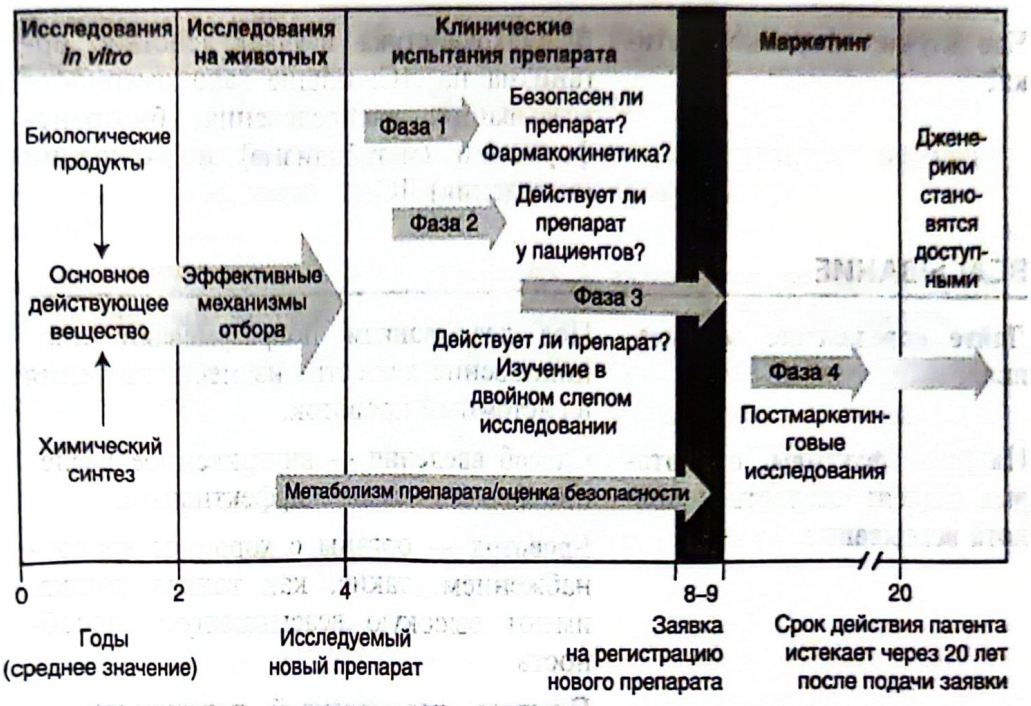


Рис. 1-1. Разработка и тестирование лекарственных препаратов перед выводом на рынок США. Некоторые из требований могут отличаться для препаратов, предназначенных для лечения угрожающих жизни заболеваний. (Адаптировано с разрешения Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology.* – 9th ed. – New York: McGraw-Hill, 2004. – P. 65.)

2 Фармакокинетика

Что изучает фармакокинетика?

Фармакокинетика изучает действие организма на ЛС: общие закономерности всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и экскреции (выведения) ЛС.

ВСАСЫВАНИЕ

Дайте определение всасывания.

Под **всасыванием** подразумевают проникновение вещества из места введения в системный кровоток.

Назовите факторы, от которых зависят скорость и полнота всасывания.

Способ введения — внутривенное введение является самым эффективным.

Кровоток — органы с хорошим кровоснабжением, такие, как тонкая кишка, имеют высокую всасывающую способность.

Площадь всасывающей поверхности — всасывание ЛС прямо пропорционально площади всасывающей поверхности.

Растворимость ЛС — гидрофильность и липофильность определяют способность ЛС проникать через биомембраны.

Лекарственное взаимодействие — совместно вводимые ЛС могут как усиливать, так и ослаблять всасывание друг друга.

pH препарата — кислотные или основные свойства ЛС определяют его заряд, влияющий на всасывание.

Каким образом pH ЛС влияет на заряд?

Большинство ЛС — слабые кислоты или слабые основания. ЛС кислотного характера не заряжены в кислой среде:

$$HK \leftrightarrow H^+ + K^-;$$

ЛС основного характера заряжены в кислой среде:

$$OH^+ \leftrightarrow O + H^+.$$

Как заряд влияет на способность ЛС проникать через клеточную мембрану?

Незаряженные соединения легче проникают через клеточные мембраны. Таким образом, количество всосавшегося ЛС зависит от отношения количества заряженных молекул к незаряженным, определяемого pH и pK_a (отрицательный логарифм константы диссоциации) препарата (рис. 2-1).

Дайте определение биодоступности.

Биодоступность — количество неизменённого препарата, достигшего системного кровотока.

Какова биодоступность при внутривенном введении препарата?

100%, так как весь препарат попадает в системный кровоток.

Какова биодоступность ЛС при энтеральном введении?

Менее 100%, потому что часть препарата не всасывается или теряет активность.

Какие факторы влияют на биодоступность?

- Пресистемный метаболизм.
- Факторы, влияющие на всасывание (pH, скорость кровотока, растворимость ЛС, лекарственное взаимодействие, способ введения).

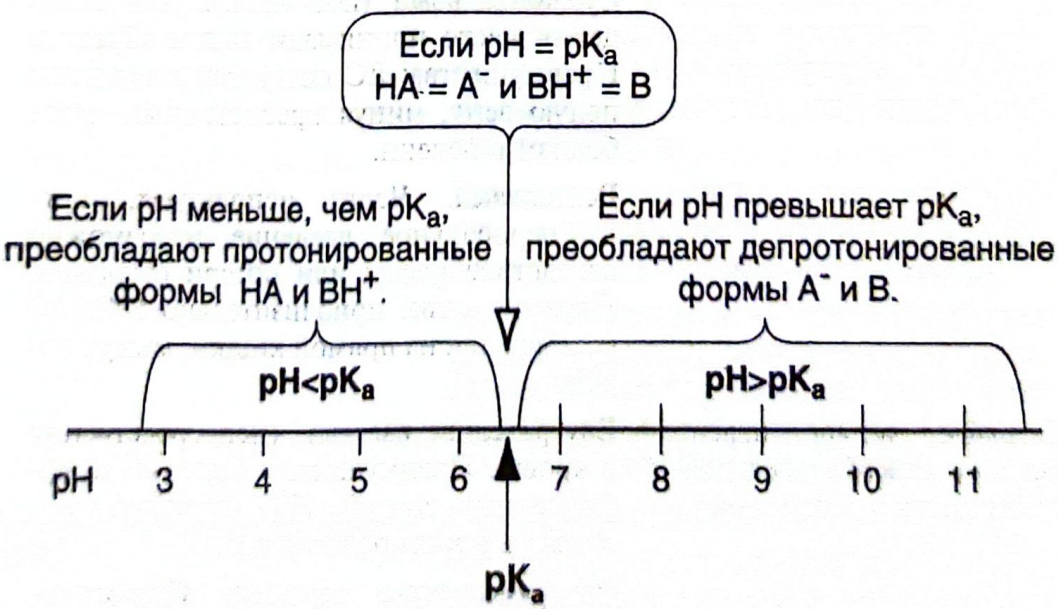


Рис. 2-1. Распределение препарата на ионизированную и неионизированную формы зависит от уровня pH среды и константы ионизации (pK_a) препарата. Для наглядности оценивался показатель pK_a на 6,5. [Публикуется с изменениями с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 6.]

Что такое пресистемный метаболизм?

Пресистемный метаболизм — это биотрансформация, происходящая до того, как ЛС достигнет места действия. Пресистемный метаболизм происходит главным образом в печени. Например, 90% нитроглицерина при приёме внутрь инактивируются в печени. Морфин в значительной степени подвергается пресистемному метаболизму.

Назовите основные способы введения ЛС.

- Энтеральный.
- Парентеральный.
- Ингаляционный.
- Местный.
- Трансдермальный.
- Подкожный.

Назовите четыре энтеральных способа введения и основные преимущества каждого из них.

Введение внутрь — универсальный способ введения. Преимущества: удобство применения (соблюдение больными режима и схемы лечения), всасывание из тонкой кишки (большая поверхность всасывания).

Трансбуккальный (введение между десной и щекой). Преимущества: ЛС поступает непосредственно в венозный кровоток.

Сублингвальный (под язык). Нитроглицерин часто принимают таким образом. Преимущества: ЛС поступает в верхнюю полую вену, минуя пресистемный метаболизм в печени.

Ректальный. Часто используют, когда пероральное введение невозможно вследствие рвоты или потери сознания. Преимущества: приблизительно 50% ЛС всасывается из прямой кишки, минуя печень.

Назовите четыре парентеральных способа введения и их основные преимущества.

Внутривенное введение (непосредственно в кровь). Преимущество: быстрый и эффективный способ, 100% препарата попадает в кровеносное русло.

Внутримышечное введение. Преимущество: более быстрое и полное всасывание, чем при пероральном введении. Риск осложнений ниже по сравнению с внутривенным способом введения.

Подкожный способ (аналогичен внутримышечному).

Интратекальный (субарахноидальный). Применяют при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга и для спинномозговой анестезии. Эффективность препаратов при таком введении значительно повышается.

Какие лекарственные препараты вводятся ингаляционно? Препараты для лечения заболеваний дыхательной системы.

Как вводят ингаляционные ЛС? С помощью распыления в виде аэрозоля.

В каких случаях используют местное введение? Для лечения кожных болезней (например, псориаза, акне), а также при инфекционных заболеваниях глаз.

Когда используется трансдермальный способ введения ЛС? Для препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества (например, пластырь с никотином).

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Что такое распределение? **Распределение** — это процесс, при котором препарат покидает кровеносное русло и попадает в клетки и ткани.

Назовите три основных способа проникновения веществ через клеточную мембрану. **Пассивная диффузия** обусловлена градиентом концентрации вещества, расположенного по разные стороны клеточной мембраны (препарат проникает из области большей концентрации в область меньшей). Это самый распространённый вид транспорта.

Транспорт с помощью белков-переносчиков — разновидность пассивной диффузии с помощью белков-переносчиков.

Активный транспорт — транспорт против градиента концентрации с участием специальных белков-переносчиков. Энергия для функционирования механизма образуется вследствие дефосфорилирования АТФ.

От чего зависит распределение? **От скорости кровотока.**

От проницаемости капилляров. Структура капилляров зависит от того, в каком органе они расположены. Например, в головном мозге поры между эндотелиоцитами очень малы. В печени и селезёнке они достаточно большие, что позволяет проникать в эти органы относительно крупным молекулам.

От взаимодействия с белками плазмы, такими как альбумин. Связывание с белками ограничивает доступ препарата в клетку.

От строения молекулы. Липофильные молекулы небольшого размера легче проникают через клеточную мембрану, чем полярные молекулы большого размера.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

Почему происходит биотрансформация ЛС в организме?

Липофильность способствует проникновению ЛС через клеточные мембраны, но препятствует его выведению из организма. Для лучшего выведения необходимо, чтобы молекула ЛС стала полярной.

Какие две группы преобразований наблюдают при биотрансформации?

Они известны как реакции I и II фазы.

Что происходит в I фазе?

Липофильные молекулы превращаются в полярные путём присоединения (или открытия) полярных функциональных групп.

Какие типы реакций происходят в I фазе?

Окисление, восстановление (дегидрирование) и гидролиз.

Что происходит во II фазе — реакциях конъюгации?

Образование ковалентной связи между функциональными группами исходного лекарственного вещества и какого-либо эндогенного субстрата.

Назовите субстраты, участвующие в реакциях II фазы?

- Конъюгация с глюкуроновой кислотой (одна из основных реакций конъюгации).
- Уксусная кислота.
- Глутатион.
- Сульфаты.

В каком органе происходят реакции I и II фазы?

Главным образом в печени.

Где происходят эти реакции на клеточном уровне?

Реакции I фазы преимущественно протекают в системе цитохрома P450. Реакции II фазы происходят в цитозоле.

Всегда ли реакции II фазы следуют за реакциями I фазы?

Нет. В некоторых случаях лекарственный препарат сразу вступает в реакции II фазы. Однако реакции I фазы обычно предшествуют реакциям II фазы. После прохождения II фазы препарат, как правило, теряет активность.

Какие факторы влияют на биотрансформацию ЛС?

Генетические различия. Метаболизм ЛС отличается у каждого человека (например, у некоторых людей происходит медленное ацетилирование и, следовательно, замедлено инактивирование препаратов, таких, как изониазид, прокаинамид и гидралазин).

Индукция цитохрома Р450 может привести к усилению биотрансформации.

Ингибирование цитохрома Р450. В случае конкуренции ЛС за активный центр фермента одно из веществ будет иметь замедленную скорость биотрансформации.

Заболевания — в основном нарушение функции печени.

Возраст и пол. Новорождённые, например, имеют дефицит ферментов, участвующих в реакциях конъюгации.

Предсказуема ли скорость биотрансформации ЛС?

Да, биотрасформация ЛС происходит согласно кинетике реакций первого и нулевого порядка.

Что такое кинетика реакций первого порядка?

Процесс, при котором за единицу времени метаболизируется относительно постоянное количество вещества. Например, если 10% вещества (концентрация — 100 мг/дл) выделяется каждые 2 ч, то концентрация через 2 ч составит 90 мг/дл, через 4 ч — 81 мг/дл и т.д. Чем выше концентрация вещества, тем большее его количество метаболизируется и выводится в единицу времени.

Что такое кинетика реакций нулевого порядка?

Процесс, при котором независимо от концентрации за единицу времени метаболизируется постоянное количество вещества. Например, если концентрация ЛС 100 мг/дл и каждый час выделяется 5 мг/дл, то спустя 1 ч концентрация составит 95 мг/дл, 2 ч — 90 мг/дл и т.д. Метаболизм этанола, фенитоина и ацетилсалициловой кислоты происходит согласно кинетике реакций нулевого порядка.

ЭКСКРЕЦИЯ

Что такое экскреция?

Экскреция — это выделение препарата или его метаболита из организма.

В чём состоит различие между экскрецией и секрецией?

Если **экскреция** — выведение ЛС из организма, то **секрецией** называют активный транспорт ЛС из одного отдела в другой. Например, ЛС секретируются в почечный каналец из капилляров мозгового вещества почки.

Назовите основные пути экскреции.

Почечный — гидрофильные вещества выводятся преимущественно с мочой. Снижение pH мочи увеличивает экскрецию слабых оснований, а повышение — способствует выведению слабых кислот.

С фекалиями.

Через дыхательные пути происходит выведение в основном ЛС для ингаляционного наркоза.

С грудным молоком.

Через кожу.

3 Фармакодинамика

Что такое фармакодинамика?

Фармакодинамика изучает действие ЛС на организм: общие принципы рецепторного взаимодействия, механизмы терапевтического и токсического действия, а также зависимость фармакологического эффекта от дозы препарата.

Как фармакодинамика связана с фармакокинетикой?

Фармакокинетические процессы: всасывание, распределение, биотрансформация и экскреция — определяют, насколько быстро и в какой концентрации ЛС окажется в месте действия. Фармакодинамика объясняет механизмы возникновения фармакологических эффектов ЛС (рис. 3-1).

РЕЦЕПТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Что такое рецептор?

Рецептором называют белковую макромолекулу, взаимодействующую с эндогенным лигандом или ЛС, которая участвует в развитии фармакологического или физиологического эффекта.

Назовите две основные функции рецепторов.

- Связывание лигандов.
- Активация эффекторных систем (систем передачи информации).

Что называют эффектором?

Эффекторы осуществляют трансдукцию рецепторного взаимодействия в клеточные эффекты. Известны четыре основных эффекторных механизма.

Трансмембранный. Некоторые лиганды, такие как инсулин, взаимодействуют с рецепторами, имеющими наружные и трансмембранные участки. Связывание с наружными участками приводит к активации трансмембранных белков, связанных с ферментом (например, тирозинкиназой).

Рис. 3-1. Соотношение «доза–эффект» можно разделить на две составляющие: фармакокинетическую (доза–концентрация) и фармакодинамическую (концентрация–эффект). Концентрация – связующее звено между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики и основа подхода, базирующегося на определении «таргетной концентрации» в целях установления рационального режима дозирования. Абсорбция, распределение и элиминация – три основных фармакокинетических процесса. (Публикуется с изменениями с разрешения Katzung B.G. *Basic and Clinical Pharmacology*. – 7th ed. – Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998. – P. 35.)

Ионные каналы, управляемые рецепторами. ЛС связываются с рецепторами, которые регулируют движение ионов через каналы клеточных мембран. Примерами таких веществ являются бензодиазепины и ацетилхолин.

Внутриклеточный. Гормоны щитовидной железы и стероидные гормоны связываются с цитоплазматическими рецепторами, образуя комплекс, взаимодействующий с ДНК и влияющий на экспрессию генов.

Система вторичных посредников. ЛС связываются с рецепторами, активирующими систему вторичных посредников, включающую G-белки (рис. 3-2).

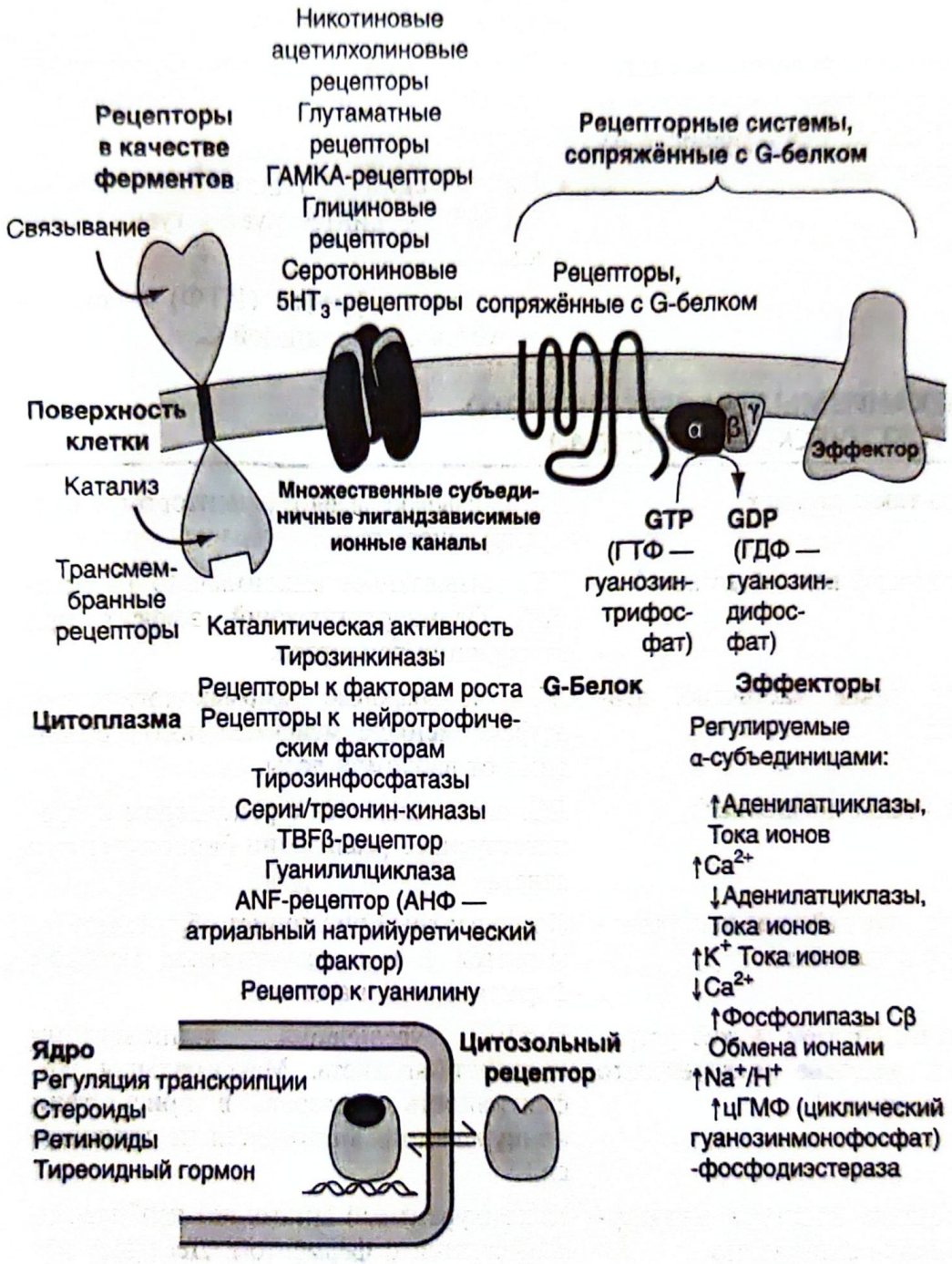


Рис. 3-2. Классификация физиологических рецепторов и их влияние на сигнальные пути. [Публикуется с изменениями с разрешения Hardman J.G., Limbird L.E. (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* – 9th ed. – New York: McGraw-Hill, 1996. – P. 32.]

Какова роль системы вторичных посредников?

Система вторичных посредников позволяет трансформировать сигнал от рецепторов в клеточный ответ.

Назовите три основные системы вторичных посредников и ферменты, участвующие в их образовании.

- Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) — синтезируется аденилатциклазой.
- Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) — синтезируется гуанилатциклазой.
- Инозитолтрифосфат (ИТФ) — синтезируется фосфолипазой С.

МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЙ

Что такое агонист?

ЛС, связывающееся с рецептором и стимулирующее его.

Что такое полный агонист?

ЛС, вызывающее максимально возможный фармакологический эффект при стимуляции рецептора.

Что такое частичный агонист?

ЛС, вызывающее фармакологический эффект меньше максимального независимо от вводимой дозы.

Что такое антагонист?

ЛС, связывающееся с рецептором и препятствующее реализации биологического ответа.

Опишите действие конкурентного антагониста.

Конкурентный антагонист обратимо связывается с тем же активным центром фермента, что и агонист.

Каким образом можно устранить действие конкурентного антагониста?

Путём увеличения концентрации препарата-агониста. Максимальная эффективность препарата в присутствии конкурентного антагониста не изменится.

Опишите действие неконкурентного антагониста.

Неконкурентный антагонист необратимо связывается с ферментом. Действие неконкурентного антагониста нельзя устранить путём увеличения концентрации агониста.

Как изменится максимальная эффективность ЛС при действии неконкурентного антагониста?

Максимальная эффективность ЛС в присутствии неконкурентного антагониста снижается (рис. 3-3).

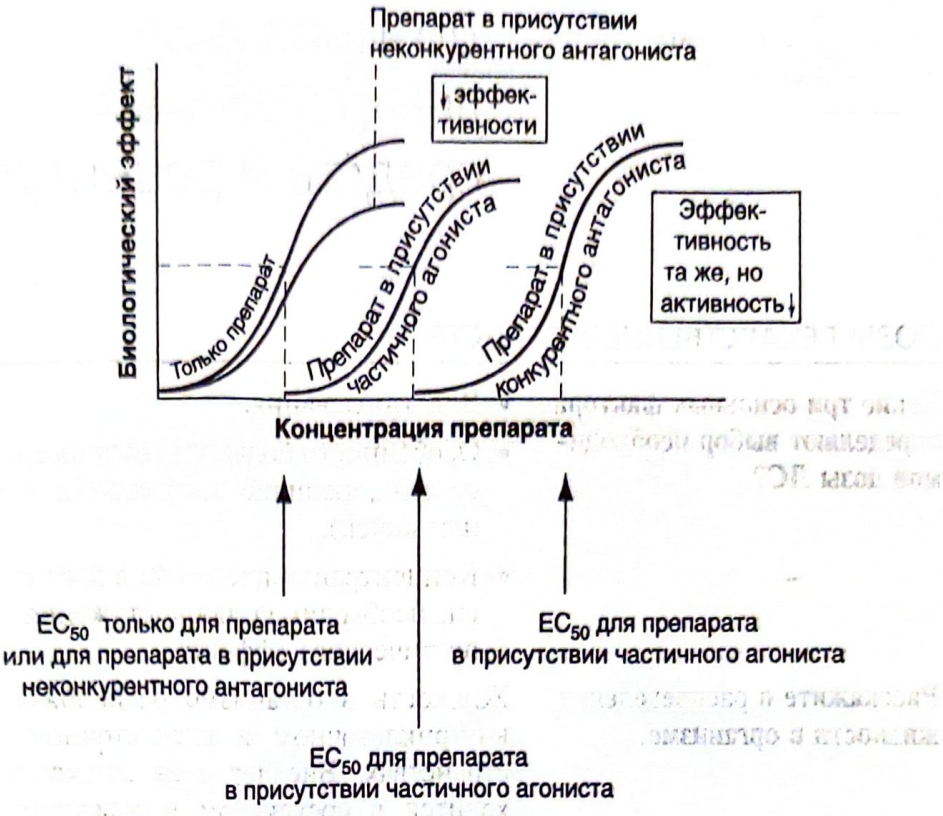


Рис. 3-3. Эффекты антагонистов частичных агонистов препаратов. EC_{50} — доза препарата, приводящая к 50% максимального ответа. [Публикуется с изменениями с разрешения Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* — 2nd ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 22.]

ЗАВИСИМОСТЬ «ДОЗА–ЭФФЕКТ»

Укажите разницу между эффективностью и активностью.

Эффективность определяется по способности ЛС вызывать максимальный фармакологический эффект, а **активность** — по количеству вещества, необходимого для развития фармакологического эффекта.

Приведите пример эффективности.

Если два ЛС вызывают у пациента снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 25%, то эффективность препаратов одинакова.

Приведите пример активности.

Если для снижения ЧСС пациенту необходимо ввести 1 мг ЛС А или 10 мг ЛС Б, то можно говорить, что ЛС А более активно.

Что такое константа диссоциации?

Концентрация ЛС, при которой происходит связывание 50% соответствующих рецепторов.

Дайте определение EC_{50}.

EC_{50} — это концентрация ЛС в плазме, при которой его эффект составляет 50% максимального для данного вещества (см. рис. 3-3).

4 Дозирование лекарственных средств и рецептура

ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Какие три основных фактора определяют выбор необходимой дозы ЛС?

- Вид заболевания.
- Особенности больного (например, масса тела, наличие заболеваний печени или почек).
- Концентрация препарата в плазме крови, необходимая для достижения терапевтического эффекта.

Расскажите о распределении жидкости в организме.

Жидкость в организме расположена во внутриклеточном и внеклеточном пространствах. Внеклеточная жидкость находится в сосудистом и межклеточных пространствах (рис. 4-1).

Что такое объём распределения (V_d)?

Отношение количества препарата в организме к его концентрации в плазме крови.

Как рассчитать V_d?

V_d = общее количество вещества в организме / концентрация ЛС в плазме. У данного показателя нет физического эквивалента. Поэтому он известен как кажущийся объём распределения. Например, квинакрин® имеет V_d = 50 000 л. Хотя физический объём организма человека гораздо меньше.

Какое значение имеет большой V_d?

V_d предполагает, что вещество депонировано в тканях. В этом случае вещество выводится медленно и имеет большой период полуэлиминации.

Какое значение имеет малый V_d?

Малый V_d предполагает, что вещество находится в плазме крови и связано с белками (альбуминами), и только небольшая часть препарата находится вне сосудистого русла.

Что такое клиренс?

Клиренс — показатель того, какое количество плазмы крови освобождается от вещества в единицу времени.

Как рассчитывается клиренс?

Клиренс равен отношению скорости выведения ЛС к концентрации препарата в плазме крови.

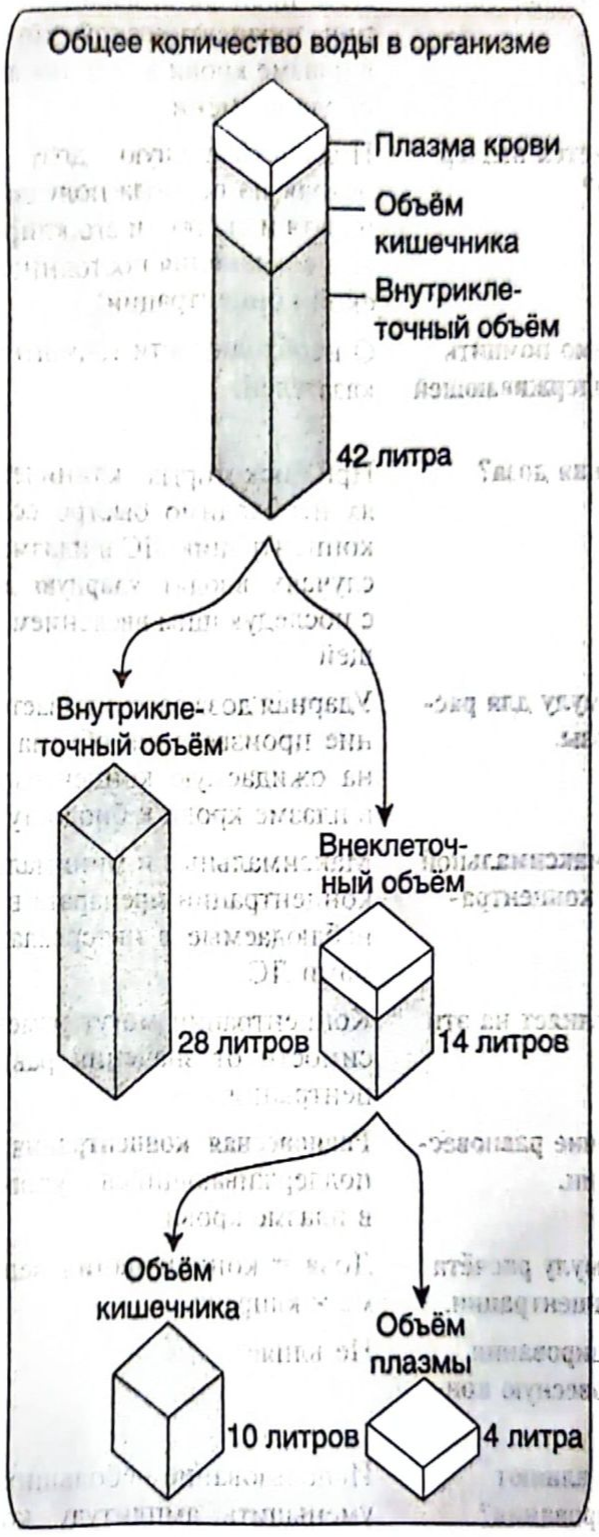


Рис. 4–1. Относительные величины различных объёмов распределения у человека массой 70 кг. [Воспроизведено с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. — 3rd ed. — Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — P. 9.]

Что такое поддерживающая доза?

Доза препарата, вводимая для поддержания терапевтической концентрации ЛС в плазме крови в течение длительного периода времени.

Как рассчитывается поддерживающая доза?

Поддерживающую дозу рассчитывают исходя из периода полуэлиминации препарата и скорости его клиренса при условии сохранения постоянной терапевтической концентрации.

О чём необходимо помнить при расчёте поддерживающей дозы?

О необходимости точного измерения показателей.

Что такое ударная доза?

При некоторых клинических ситуациях необходимо быстро создать высокую концентрацию ЛС в плазме крови. В этих случаях вводят **ударную дозу** препарата с последующим введением поддерживающей.

Приведите формулу для расчёта ударной дозы.

Ударная доза рассчитывается как отношение произведения объёма распределения на ожидаемую концентрацию препарата в плазме крови к биодоступности.

Что называют максимальной и минимальной концентрацией?

Максимальные и минимальные значения концентрации препарата в плазме крови, наблюдаемые в интервалах между приёмами ЛС.

Какой фактор влияет на эти концентрации?

Концентрации могут изменяться в зависимости от значения равновесной концентрации.

Дайте определение равновесной концентрации.

Равновесная концентрация — постоянно поддерживающийся уровень вещества в плазме крови.

Приведите формулу расчёта равновесной концентрации.

Доза = концентрация вещества в плазме × клиренс.

Как частота дозирования влияет на равновесную концентрацию?

Не влияет.

Какие факторы влияют на частоту дозирования?

Использование небольших доз позволяет уменьшить амплитуду колебаний концентрации ЛС (рис. 4-2).

Дайте определение понятию «период полуэлиминации»?

Период полуэлиминации — время, необходимое для выведения 50% препарата из организма. Зависит от объёма распределения и клиренса.

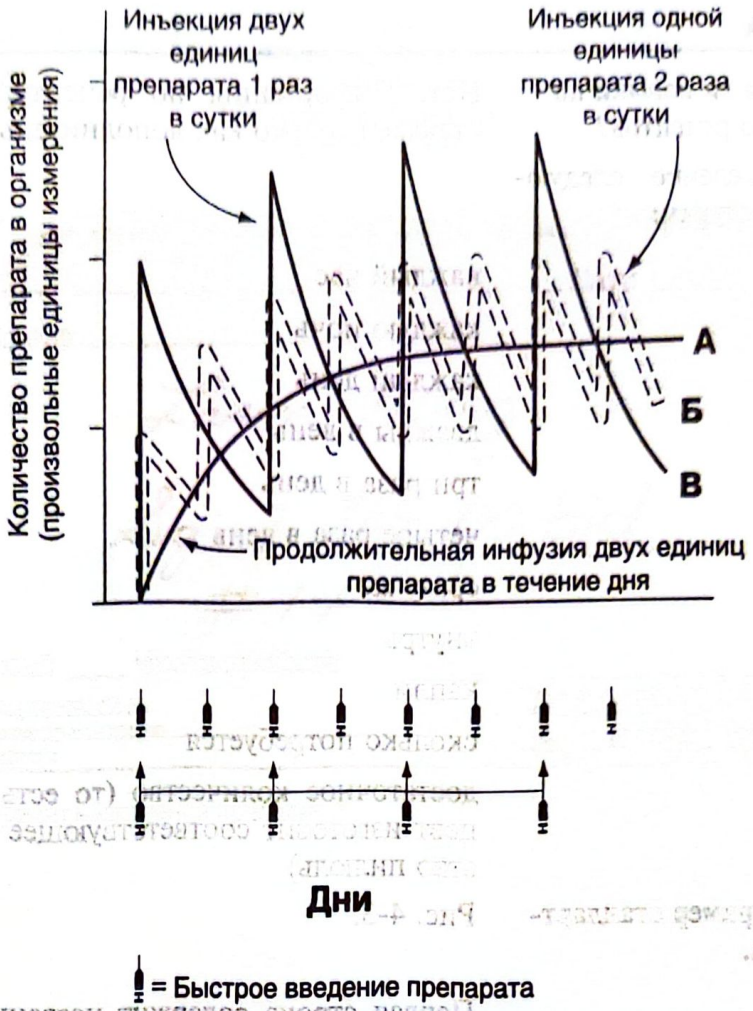


Рис. 4-2. Варианты прогнозируемых уровней концентрации препарата в плазме крови: А — при инфузионном введении; Б — в инъекциях 2 раза в сутки; В — при инъекции 1 раз в сутки. Модель предполагает быстрое смешивание в одном участке тела и $T_{1/2}$ 12 ч. [Воспроизведено с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. — 3rd ed. — Baltimore: Lippincott Williams &Wilkins, 2006. — P. 21.]

Приведите формулу для расчёта периода полуэлиминации.

$T_{1/2} = 0{,}693 \times V_d/CL$,

где $T_{1/2}$ — период полуэлиминации; V_d — объём распределения; CL — клиренс.

Какое значение периода полуэлиминации необходимо для достижения равновесной концентрации?

Приблизительно $4^1/_2$ периода полуэлиминации. При 3,3 $t_{1/2}$ препарат достигнет 90% его эффективной равновесной концентрации.

Что такое коэффициент выведения?

Значение, при котором препарат выводится из организма, рассчитываемое следующим образом: клиренс × концентрацию препарата в плазме крови.

Что такое терапевтический индекс?

Это отношение токсической дозы ЛС к его терапевтической дозе. Безопасный препарат имеет высокий терапевтический индекс. См. приложение А, где изложены примеры, отображающие данные понятия.

РЕЦЕПТУРА

Проверяются ли навыки по выписыванию рецептов?

Нет. Информация по рецептуре представлена только как дополнительная.

Дайте определение следующим аббревиатурам:

q	каждый час
qhs	каждую ночь
qd	каждый день
bid	дважды в день
tid	три раза в день
qid	четыре раза в день
stat	сразу же
po	внутрь
gtt	капли
prn	сколько потребуется
qs	достаточное количество (то есть фармацевт изготовит соответствующее количество пилюль)

Приведите пример стандартного рецепта.

Рис. 4-3.

Первая строка содержит название ЛС и дозу:

Лазикс® 40 мг.

Вторая — содержит указания к применению:

Sig: tab po bid.

Это означает, что таблетку принимать внутрь дважды в день.

В третьей строке указывается выдаваемое количество таблеток:

№ 14 [когда выписывают рецептурные препараты, такие как оксикодон®, это количество должно быть написано прописью (*четырнадцать*)].

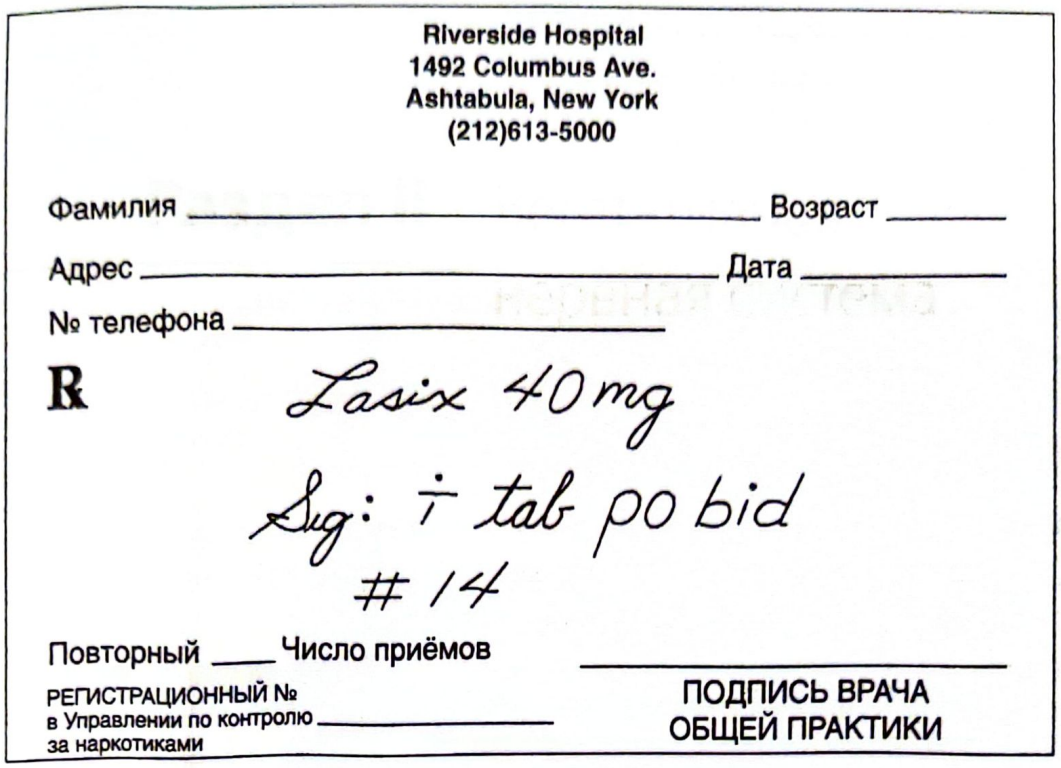


Рис. 4–3. Вариант назначения препарата*.

* Правила выписывания рецептов в РФ отличны от приведённых в книге. (Прим. ред.)

Рис. 4-3.

Первая строка [illegible]
дозу

Лазикс 40 мг.

Вторая — [illegible]
ниже

Sig. mo po bid

Это означает, что [illegible]
[illegible] дважды в день

В третьей строке [illegible]
[illegible]

[illegible]

Раздел II Вегетативная нервная система

Раздел II Вопросы синтеза

Нейронная система

5 Введение в фармакологию вегетативной нервной системы

Назовите отделы нервной системы человека.

- Центральная нервная система (ЦНС).
- Периферическая нервная система (ПНС).

Назовите отделы периферической нервной системы?

- Соматическая нервная система, иннервирующая скелетную мускулатуру.
- Вегетативная нервная система (ВНС).

Чем представлена ВНС?

Совокупностью нейронов, ядер, нервов, ганглиев и сплетений, обеспечивающих афферентную и эфферентную иннервацию гладкой мускулатуры и внутренних органов.

Назовите функции ВНС.

ВНС регулирует функции, не контролируемые сознанием, такие, как артериальное давление, частота сердечных сокращений и моторика кишечника.

Назовите отделы ВНС.

- Симпатическая нервная система.
- Парасимпатическая нервная система.

Назовите анатомические особенности каждого отдела ПНС.

Ядра **симпатической нервной системы** расположены в поясничном и грудном отделах спинного мозга. Преганглионарные волокна короткие, синапсы расположены в паравертебральных ганглиях. Постганглионарные волокна длинные и оканчиваются во внутренних органах.

Волокна **парасимпатической нервной системы** берут начало в ядрах III, VII, IX и X пар черепно-мозговых нервов, а также в III и IV крестцовых сегментах спинного мозга. Преганглионарные волокна длинные, оканчиваются на постганглионарных нейронах, расположенных около иннервируемого органа или в его стенке.

Какие функции выполняет симпатическая нервная система?

Симпатическая нервная система активна даже в состоянии покоя организма, однако играет основную роль в условиях стресса. Например, в случае опасности у человека отмечают увеличение ЧСС, артериального давления, расширение зрачков, подъём уровня сахара в крови, расширение бронхиол и улучшение кровоснабжения скелетной мускулатуры (табл. 5-1). Симпатическая нервная система готовит организм для работы в экстремальных ситуациях.

Таблица 5-1. Вегетативная нервная система: сравнение симпатического и парасимпатического ответов

	Симпатический		Парасимпатический	
Эффекторные органы*	**Рецептор**	**Ответ**	**Рецептор**	**Ответ**
Глаза				
Радиальная мышца (радужка)	α_1	Сокращение (мидриаз)	—	—
Циркулярная мышца (радужка)	—	—	M_3	Сокращение (миоз)
Цилиарная мышца	β_2	Расслабление	M_3	Сокращение (аккомодация)
Сердце				
Синоатриальный узел	β_1	↑ ЧСС	M_2	↓ ЧСС
Атриовентрикулярный узел	β_1	↑ скорости проведения импульса и автоматизма	M_2	↓ скорости проведения импульса
Сократимость	β_1	↑ силы сокращения (предсердий и желудочков)	M_2	↓ силы сокращения (предсердий)
Лёгкие				
Мышцы бронхов	β_2	Расслабление (бронходилатация)	M_3	Сокращение (бронхоконстрикция)
Кровеносные сосуды				
Большинство (кроме скелетной мускулатуры)	α_1	Сокращение	—	—
Скелетная мускулатура	β_2	Расслабление	—	—
ЖКТ (желудок и кишечник)				
Сфинктеры	α_1	Констрикция (задержка)	M_3	Расслабление (дефекация)

Окончание табл. 5-1

Перистальтика и тонус	α_1, β_2	↓	M_3	↑ перистальтики и тонуса
Мочеполовая система				
Мочевой сфинктер	α_1	Констрикция	M_3	Расслабление
Стенка мочевого пузыря	β_2	Расслабление (задержка)	M_3	Сокращение
Матка, беременная	α_1, β_2	Сокращение, расслабление	—	—
Матка, небеременная	β_2	Расслабление	—	—
Пенис, семенные пузырьки	α_1	Эякуляция	M	Эрекция
Секреторные железы				
Потовые	α_1	Локальная секреция	M	Генерализованная секреция
Кишечные	α_2	Ингибирование	M_3	↑ секреции
Бронхиальные	—	—	M	↑ секреции
Слёзные	α	↑ секреции (умеренное)	M	Профузная секреция
Метаболизм				
Мозговое вещество надпочечников	N_N	Секреция катехоламинов	—	—
Почки	β_1	↑ высвобождения ренина	—	—
Скелетная мускулатура	β_2	Гликогенолиз, ↑ сократимости	—	—
Поджелудочная железа (бета-клетки)	α_2	↓ высвобождения инсулина	—	—
Жировые клетки	β_3	Липолиз	—	—

* Парасимпатическая система регулирует большинство органов, кроме кровеносных сосудов, которые находятся под контролем симпатической нервной системы.

N_N — никотиновые рецепторы; M — мускариновые рецепторы.

(Адаптировано из Gallia G., Hann C.L., Hewson W.H. *The Pharmacology Companion.* Ann Arbor, MI: Alert & Oriented Publishing Company, 1997.)

С какими рецепторами связано функционирование симпатической нервной системы?

С адренергическими (α_1, α_2, β_1, β_2) и дофаминергическими рецепторами.

Назовите эффекты парасимпатической нервной системы?

Парасимпатическая нервная система функционально преобладает в покое. Отмечают снижение ЧСС и артериального давления, усиление перистальтики кишечника, сужение зрачков, опорожнение мочевого пузыря (см. табл. 5-1).

Какие рецепторы связаны с функционированием парасимпатической системы?

Холинергические рецепторы: мускариновые и никотиновые.

Как связаны парасимпатические и симпатические системы?

Данные системы — функциональные антагонисты. Обе системы постоянно активны, однако текущая ситуация определяет, какая из систем доминирует. Например, сердце в основном подвержено влиянию парасимпатической нервной системы, за исключением стрессовых ситуаций, когда преобладает симпатическая регуляция.

Назовите основные нейромедиаторы ВНС.

- Ацетилхолин, участвующий в функционировании холинергических рецепторов.
- Норадреналин, участвующий в функционировании адренергических рецепторов (рис. 5-1).

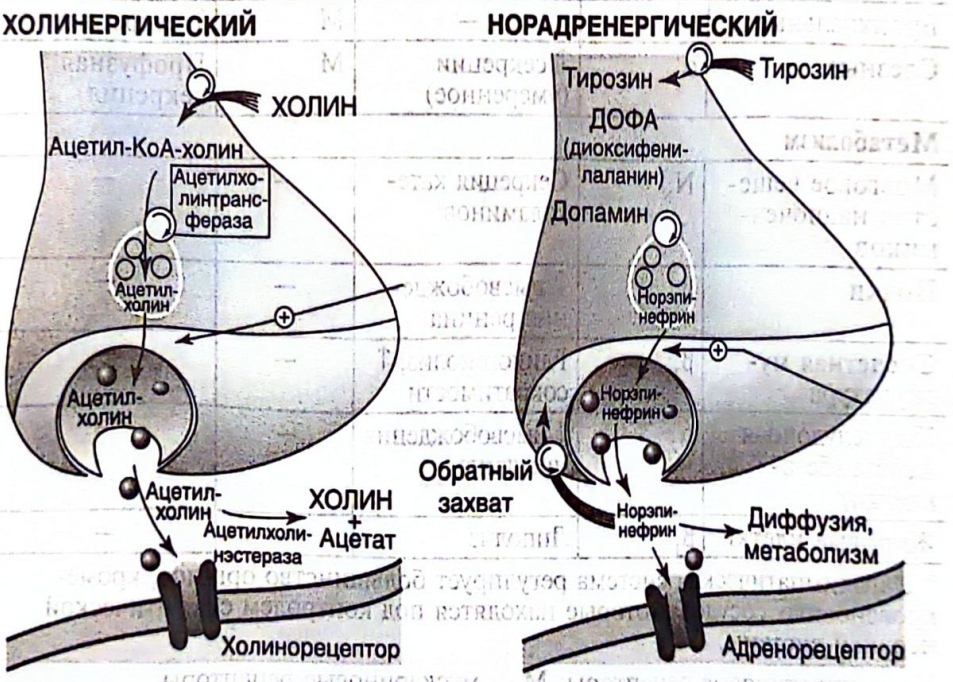


Рис. 5-1. Окружности с круговыми стрелками обозначают переносчиков: ChAT — ацетилхолинтрансферазу; ACh — ацетилхолин; AChE — ацетилхолинэстеразу; NE — норэпинефрин. (From Bhushan V., Le T. *First Aid for the USMLE Step I.* — New York: McGraw-Hill, 2005. — P. 296. Адаптировано с разрешения Katzung B.G., Trevor A.J. *Examination & Board Review: Pharmacology.* — 5th ed. — Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998. — P. 42.)

Назовите ионы, необходимые для высвобождения нейромедиаторов из везикул.

Ион кальция (Ca^{2+}) необходим для высвобождения большинства нейромедиаторов из депонирующих везикул.

Приведите механизм действия ЛС, влияющих на ВНС.

Препараты действуют как агонисты или антагонисты холинергических и адренергических рецепторов.

6 Холиномиметики

Дайте определение данной группы препаратов.

Холиномиметики — ЛС, имитирующие или потенцирующие действие ацетилхолина.

Назовите два семейства холинергических рецепторов.

Мускариновые рецепторы. Впервые были обнаружены при использовании мускарина, алкалоида, выделенного из ядовитых грибов.

Никотиновые рецепторы.

Назовите виды мускариновых рецепторов.

Выделяют несколько видов мускариновых рецепторов (от M_1 до M_5). Они расположены в ганглиях, гладкой мускулатуре, миокарде, железах и ЦНС.

Назовите два вида никотиновых рецепторов.

- Нейрональные никотиновые (N_N) рецепторы, расположенные в вегетативных ганглиях.
- Мышечные никотиновые рецепторы (N_M) локализованы в нервно-мышечных синапсах.

Назовите места расположения холинергических рецепторов.

- Преганглионарные нервные волокна вегетативных ганглиев.
- Преганглионарные волокна, оканчивающиеся в мозговом веществе надпочечников.
- Постганглионарные волокна парасимпатической системы.
- Поперечнополосатая мускулатура.
- ЦНС.
- Потовые железы, иннервируемые постганглионарными симпатическими волокнами (рис. 6-1).

Назовите группы холиномиметиков.

Холиномиметики прямого действия непосредственно стимулируют мускариновые и никотиновые рецепторы.

Холиномиметики непрямого действия ингибируют фермент ацетилхолинэстеразу и таким образом увеличивают содержание ацетилхолина в синапсе.

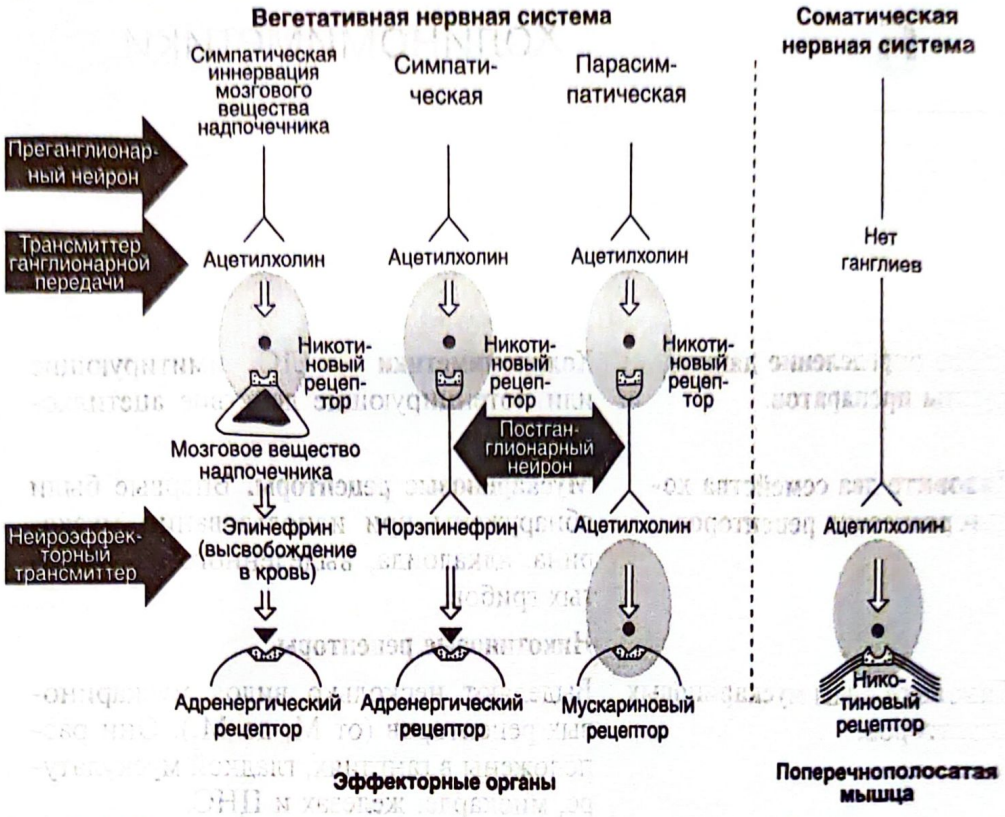


Рис. 6–1. Места действия холинергических агонистов в вегетативной и соматической нервной системах. [Публикуется с изменениями с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews:Pharmacology*. – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 44.]

ПРЯМЫЕ ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Назовите шесть представителей прямых холиномиметиков.

- Ацетилхолин.
- Бетанехол[®].
- Карбахол.
- Пилокарпин.
- Метахолин[®].
- Никотин (гл. 17 «Стимуляторы ЦНС»).

АЦЕТИЛХОЛИН

Назовите физиологические эффекты ацетилхолина.

Ацетилхолин действует практически на все системы организма.

Сердечно-сосудистая система — снижает ЧСС, сократимость сердца и артериальное давление.

Желудочно-кишечный тракт — увеличивает моторику кишечника и тонус мочевого пузыря.

Дыхательная система — увеличивает секрецию бронхиальных желёз, вызывает сужение бронхов.

Глаза — вызывает сокращение сфинктера зрачка и ресничной мышцы (миоз и спазм аккомодации соответственно).

ПНС — вызывает сокращение скелетных мышц.

ЦНС — служит в качестве нейромедиатора.

Эндокринная система — вызывает высвобождение эпинефрина из мозгового вещества надпочечников (активация никотиновых рецепторов), стимулирует секрецию потовых желёз.

На какие рецепторы воздействует ацетилхолин?

Мускариновые и никотиновые рецепторы.

Каковы клинические показания к применению ацетилхолина?

Ацетилхолин применяют для того, чтобы сузить зрачок при офтальмологических операциях. Однако препарат редко используют в связи с нестойкостью (быстро гидролизуется ацетилхолинэстеразой) и выраженными побочными эффектами.

Перечислите побочные эффекты ацетилхолина.

Побочные эффекты ацетилхолина связаны с неселективным действием на холинергические рецепторы.

- Диарея.
- Снижение артериального давления.
- Позывы на мочеиспускание.
- Миоз.
- Спазм бронхов.
- Брадикардия.
- Сокращение скелетных мышц.
- Слезотечение.
- Повышенное слюноотделение (гиперсаливация).
- Повышенное потоотделение.

Обратите внимание. Данные побочные эффекты одинаковы для всех прямых и непрямых холиномиметиков.

БЕТАНЕХОЛ®

Приведите химическую структуру бетанехола®.

Эфир карбаминовой кислоты.

С помощью каких рецепторов препарат оказывает своё действие?

Бетанехол® стимулирует преимущественно мускариновые рецепторы, но также оказывает слабое действие на никотиновые.

Назовите показания к применению препарата.

Бетанехол[®] усиливает перистальтику кишечника, особенно после операции. Препарат стимулирует мышцу, выталкивающую мочу (*musculus detrusor*), и применяется при задержке мочеиспускания. **БМК** — бетанехол[®] стимулирует мочевой пузырь и кишечник.

Назовите побочные эффекты препарата.

Побочные эффекты такие же, как при генерализированном стимулировании холинергической системы, которые были описаны выше.

КАРБАХОЛ (КАРБАСТАТ)

Какой химический состав карбахола?

Эфир карбаминовой кислоты, схожий с **бетанехолом**[®].

Каково клиническое применение?

Этот препарат редко сейчас используется, раньше он применялся для лечения глаукомы и для стимулирования миоза при операциях на глазах.

С помощью каких рецепторов препарат оказывает своё действие?

Как мускариновых, так и никотиновых рецепторов.

Каковы побочные эффекты препарата?

См. побочные эффекты ацетилхолина.

ПИЛОКАРПИН

Расскажите о химическом строении пилокарпина.

Алкалоид.

Назовите эффекты пилокарпина.

- Миоз и сокращение ресничной мышцы (спазм аккомодации).
- Снижает ЧСС.
- Вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов (бронхоспазм).
- Увеличивает секрецию слюнных, слёзных и потовых желёз.

Происходит ли гидролиз препарата под действием ацетилхолинэстеразы?

Препарат не гидролизуется под действием фермента.

Назовите показания к применению пилокарпина.

Пилокарпин используют для стимуляции сокращения сфинктера зрачка и открытия трабекулярной сети вокруг шлеммова канала. Препарат может быть использован для лечения глаукомы.

Укажите путь введения препарата.

Обычно вводится местно.

На какие рецепторы действует пилокарпин?

В основном на мускариновые холинорецепторы.

Назовите побочные эффекты препарата.

Кроме общих осложнений прямых холиномиметиков, пилокарпин способен проникать в ЦНС и вызывать такие нарушения, как галлюцинации и судороги.

МЕТАХОЛИН℞

Назовите показания к применению метахолина℞.

Препарат применяют для диагностики бронхиальной астмы.

На какие рецепторы воздействует препарат?

Мускариновые холинорецепторы.

Назовите побочные эффекты метахолина℞.

Эффекты, связанные с неселективным действием на холинорецепторы.

НЕПРЯМЫЕ ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Приведите шесть примеров холиномиметиков непрямого действия.

- Изофлурофат℞.
- Экотиофат℞.
- Паратион℞.
- Эдрофониум℞.
- Физостигмин.
- Неостигмина метилсульфат.

Опишите механизм действия препаратов.

Данные ЛС ингибируют ацетилхолинэстеразу, гидролизующую ацетилхолин.

На какие рецепторы действуют препараты данной группы?

Препараты действуют на оба типа рецепторов (никотиновые и мускариновые).

Приведите холиномиметики непрямого действия, необратимо ингибирующие ацетилхолинэстеразу.

Фосфорорганические соединения (ФОС): изофлюрофат℞, экотиофат℞ и паратион℞.

Почему физостигмин, неостигмина метилсульфат, эдрофониум℞ и пиридостигмина бромид действуют обратимо?

Потому что они не связываются с ацетилхолинэстеразой ковалентной связью.

ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ИЗОФЛЮРОФАТ℞, ЭКОТИОФАТ℞ И ПАРАТИОН)

Опишите механизм действия препаратов данной группы.

Фосфорорганические соединения присоединяются ковалентно к ацетилхолинэстеразе, длительно инактивируя фермент. Эффекты препаратов могут длиться неделю — период, достаточный для синтеза новой молекулы ацетилхолинэстеразы.

Возможно ли полностью прекратить действие ФОС?

В большинстве случаев нет. Однако если пралидоксим® (реактиватор ацетилхолинэстеразы) вводят до того, как ФОС присоединится к ацетилхолинэстеразе и потеряет одну алкильную группу (процесс называется «старением»), пралидоксим® способен удалить ФОС из ацетилхолинэстеразы (рис. 6-2).

Для чего раньше использовали ФОС?

ФОС использовали во время войны в качестве газов нервно-паралитического действия. Препараты вызывают паралич дыхательных мышц и судороги.

Приведите показания к применению препаратов.

Изофлюрофат® и экотиофат® используются для лечения аккомодационной эзотропии. (Эзотропия — косоглазие с конвергенцией зрительных осей глаз.)

Какие препараты используют при отравлении ФОС?

Вводят атропин, активированный уголь, а также проводят промывание желудка.

Объясните механизм токсического действия ФОС.

Чрезмерное возбуждение холинергических рецепторов.

ФИЗОСТИГМИН

При каких заболеваниях применяют физостигмин?

- При глаукоме (редко).
- При передозировке атропина, фенотиазина® и трициклических антидепрессантов.
- При атонии желудка и кишечника.
- При аккомодационной эзотропии (редко).

Проникает ли физостигмин в ЦНС?

Да, потому что он является третичным амином.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Судороги.
- Паралич мышц.
- Катаракта.
- Симптомы неселективного раздражения холинергических рецепторов.

НЕОСТИГМИНА МЕТИЛСУЛЬФАТ

Проходит ли препарат через гематоэнцефалический барьер?

Нет, так как представляет собой полярную четвертичную молекулу карбамата.

Назовите показания к применению неостигмина метилсульфата.

- Лечение миастении.
- Затруднённое мочеиспускание.
- Функциональная кишечная непроходимость.
- В качестве антагониста при передозировке тубокурарина хлорида® (гл. 7).

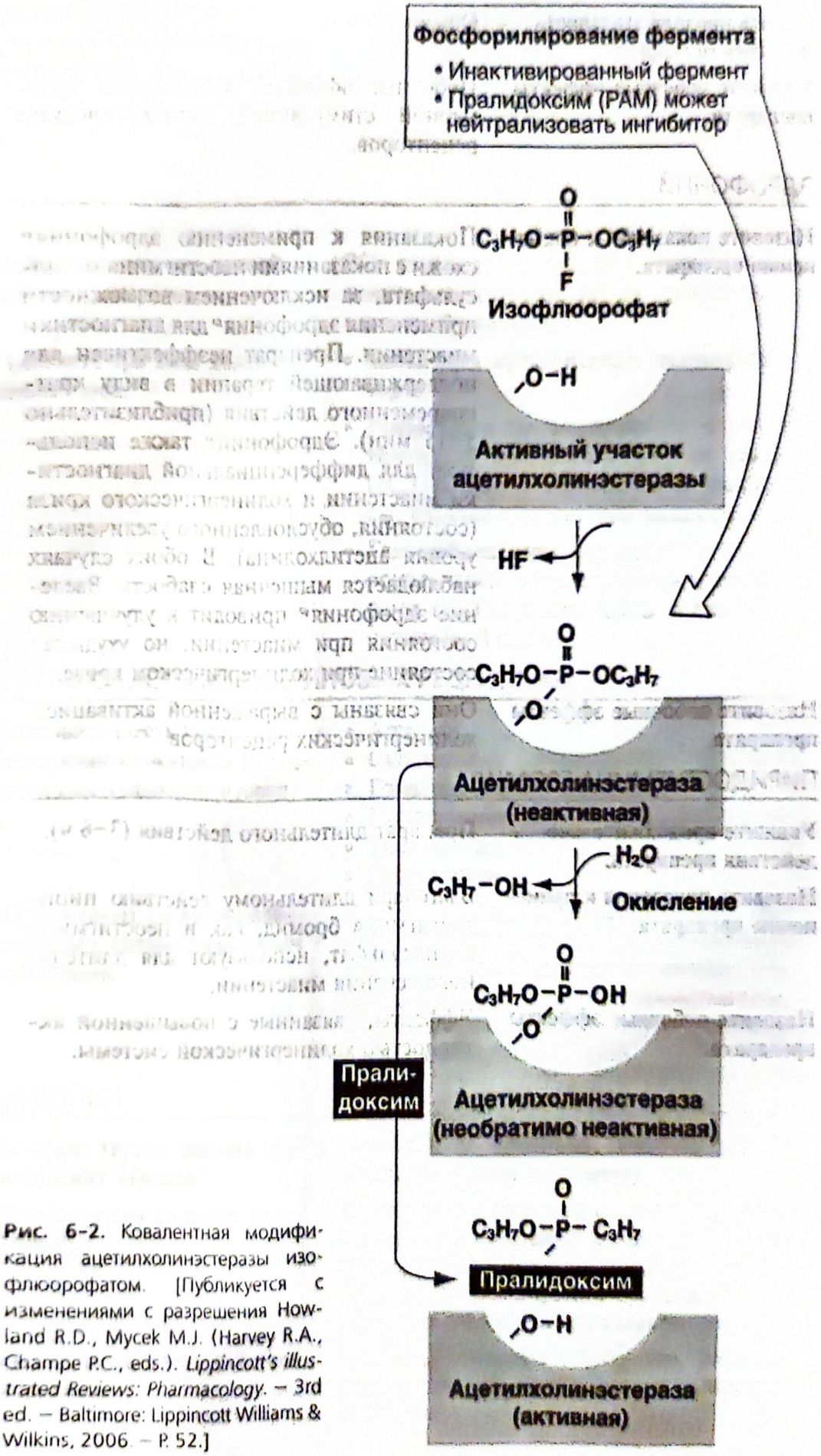


Рис. 6-2. Ковалентная модификация ацетилхолинэстеразы изофлюорофатом. [Публикуется с изменениями с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's illustrated Reviews: Pharmacology*. – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 52.]

Какова продолжительность действия препарата? Обычно 2–4 ч.

Назовите побочные эффекты препарата. Побочные эффекты обусловлены чрезмерной стимуляцией холинергических рецепторов.

ЭДРОФОНИЙ

Назовите показания к применению препарата. Показания к применению эдрофония® схожи с показаниями неостигмина метилсульфата, за исключением возможности применения эдрофония® для диагностики миастении. Препарат неэффективен для поддерживающей терапии в виду кратковременного действия (приблизительно 5–15 мин). Эдрофоний® также используют для дифференциальной диагностики миастении и холинергического криза (состояния, обусловленного увеличением уровня ацетилхолина). В обоих случаях наблюдается мышечная слабость. Введение эдрофония® приводит к улучшению состояния при миастении, но ухудшает состояние при холинергическом кризе.

Назовите побочные эффекты препарата. Они связаны с выраженной активацией холинергических рецепторов.

ПИРИДОСТИГМИНА БРОМИД

Укажите продолжительность действия препарата. Препарат длительного действия (3–6 ч).

Назовите показания к применению препарата. Благодаря длительному действию пиридостигмина бромид, как и неостигмина метилсульфат, используют для длительного лечения миастении.

Назовите побочные эффекты препарата. Эффекты, связанные с повышенной активностью холинергической системы.

7 Холиноблокаторы

Дайте определение данной группе препаратов.

ЛС, взаимодействующие с холинергическими рецепторами, но не вызывающие клеточной реакции.

Назовите три вида холиноблокаторов.

- **Блокаторы мускариновых холинорецепторов.**
- **Миорелаксанты** связываются с никотиновыми холинорецепторами мышц (N_M), блокируя эфферентные импульсы, идущие к скелетным мышцам.
- **Ганглиоблокаторы** связываются с нейрональными никотиновыми рецепторами (N_N) симпатической и парасимпатической систем.

АНТАГОНИСТЫ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Назовите шесть препаратов из группы блокаторов мускариновых холинорецепторов.

- Атропин.
- Скополамин.
- Гоматропина метилбромид.
- Циклопентолат.
- Тропикамид.
- Пирензепин.

Существуют ли другие препараты с антимускариновым действием?

Да, это противопаркинсонические препараты (бензтропин[р]), антидепрессанты (хлорпромазин), антигистаминовые (дифенилгидрамин[р]) и противоастматические препараты (ипротропиум[р]), описанные в последующих главах.

АТРОПИН

К какой группе веществ принадлежит атропин?

Атропин — алкалоид, получаемый из красавки (*Atropa belladonna*).

Что означает название растения?

Белладонна в переводе с латинского языка означает «красивая женщина». Во времена Римской империи растение использовали для расширения зрачков у женщин, что считалось привлекательным.

Опишите механизм действия атропина.

Препарат вызывает обратимую, неселективную блокаду мускариновых холинорецепторов.

Каким образом можно устранить эффекты атропина?

Введением высоких доз ацетилхолина или агонистов мускариновых холинорецепторов.

Проникает ли атропин через гематоэнцефалический барьер?

Проникновение атропина через гематоэнцефалический барьер затруднено.

Назовите фармакологические эффекты атропина.

ЦНС — в токсических дозах препарат может вызывать беспокойство, галлюцинации и бред.

Сердечно-сосудистая система — в низких дозах атропин снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), вызывает возбуждение ядер блуждающего нерва. Высокие дозы препарата инактивируют мускариновые рецепторы сердца, вызывая тахикардию.

Желудочно-кишечный тракт — снижает секрецию слюнных желёз и моторику кишечника.

Дыхательная система — снижает секрецию бронхиальных желёз и способствует расширению бронхов (бронходилатации).

Мочевыделительная система — блокирует мускариновые рецепторы в стенке мочевого пузыря, приводя к снижению тонуса мочевого пузыря.

Глаза — вызывает паралич сфинктера зрачка и ресничной мышцы, что приводит соответственно к мидриазу (расширению зрачка) и параличу аккомодации.

Потовые железы — снижает потоотделение, особенно у детей.

Перечислите показания к применению атропина.

- Лечение брадикардии.
- Мидриаз и паралич аккомодации используют при необходимости определения достоверной рефракции глаза. Также используют для лечения амблиопии у детей.
- Состояния, характеризующиеся спазмом мышц желудочно-кишечного тракта.
- Воспаление мочевого пузыря (цистит), так как снижает мочевыделение.
- При отравлении ФОС.

В каких случаях противопоказано использование атропина в качестве мидриатика?

Нельзя расширять зрачок у пациентов с закрытоугольной глаукомой, так как это может привести к кризу из-за закрытия шлеммова канала.

Какова продолжительность действия атропина?

Около 4 ч. При введении препарата в глаза его действие составляет около 7–10 дней.

Расскажите о фармакокинетике атропина.

Он легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, со слизистой оболочки конъюнктивы. После биотрансформации в печени выводится почками.

Назовите эффекты передозировки препарата.

- Сухость во рту.
- Снижение потоотделения (самый распространённый токсический эффект у детей раннего возраста).
- Тахикардия и расширение кровеносных сосудов кожи.
- Нарушение зрения.
- Галлюцинации и бред.

СКОПОЛАМИН

К какой группе веществ относится скополамин?

Как и атропин, скополамин — алкалоид красавки.

Опишите механизм действия препарата.

Неселективный конкурентный блокатор мускариновых холинорецепторов.

Назовите показания к применению скополамина.

Препарат применяют для предупреждения симптомов болезни движения (морской, воздушной).

В чём заключается отличие скополамина от атропина?

Скополамин имеет большую продолжительность действия и выраженный эффект на ЦНС.

Назовите путь введения препарата.

Препарат вводят трансдермально.

Назовите побочные эффекты скополамина.

См. побочные эффекты атропина.

ГОМАТРОПИНА МЕТИЛБРОМИД, ЦИКЛОПЕНТОЛАТ И ТРОПИКАМИД

Назовите общие показания для данных препаратов.

Препараты используют в офтальмологии, при местном введении расширяют зрачок, вызывают паралич аккомодации.

Назовите побочные эффекты данных ЛС.

См. побочные эффекты атропина. Всасываются медленнее, побочные эффекты менее выражены.

ПИРЕНЗЕПИН

К какой группе относится данный препарат?
Селективный блокатор мускариновых M_1-холинорецепторов.

Назовите показания к применению препарата.
Язва желудка.

Назовите побочные эффекты пирензепина.
См. побочные эффекты атропина.

МИОРЕЛАКСАНТЫ

Назовите два основных вида миорелаксантов.
- Недеполяризующие.
- Деполяризующие.

НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Назовите четыре представителя данной группы.
- Тубокурарина хлорид®.
- Панкурония бромид® (продолжительность действия выше, чем у тубокурарина хлорида®).
- Атракурия бензилат (применяется при коротких операциях).
- Векурония бромид.

Опишите механизм действия препаратов.
Препараты блокируют передачу нервного импульса на никотиновые N_M-холинорецепторы, препятствуя присоединению к ним ацетилхолина.

Приведите показания к применению препаратов данной группы.
Недеполяризующие миорелаксанты используют при проведении общей анестезии, так как они вызывают расслабление мышц.

На все ли мышцы данные препараты действуют одинаково?
Нет. Первыми расслабляются мышцы глаз и лица, тогда как мышцы дыхательной системы — последними.

Назовите способ введения препаратов.
Все миорелаксанты необходимо вводить внутривенно, так как при введении внутрь они плохо всасываются.

Назовите побочные эффекты препаратов.
Бронхоспазм и артериальная гипертензия, вызванные высвобождением гистамина.

Что необходимо предпринять для устранения эффектов недеполяризующих миорелаксантов?
Ввести эдрофоний® или неостигмина метилсульфат.

ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Назовите единственный деполяризующий миорелаксант, используемый в США.
Сукцинилхолин®.

Опишите механизм действия препарата.

Стадия 1. Сукцинилхолин[R], присоединяясь к никотиновым рецепторам, открывает натриевые каналы и вызывает деполяризацию мембраны клетки, что сначала приводит к преходящему подёргиванию мышц. Через несколько минут наблюдают периферический паралич, так как препарат не разрушается ацетилхолинэстеразой и вызывает длительную деполяризацию мембраны.

Стадия 2. Мембрана частично реполяризуется. Однако рецепторы невосприимчивы к ацетилхолину, возникновение потенциала действия невозможно (рис. 7-1).

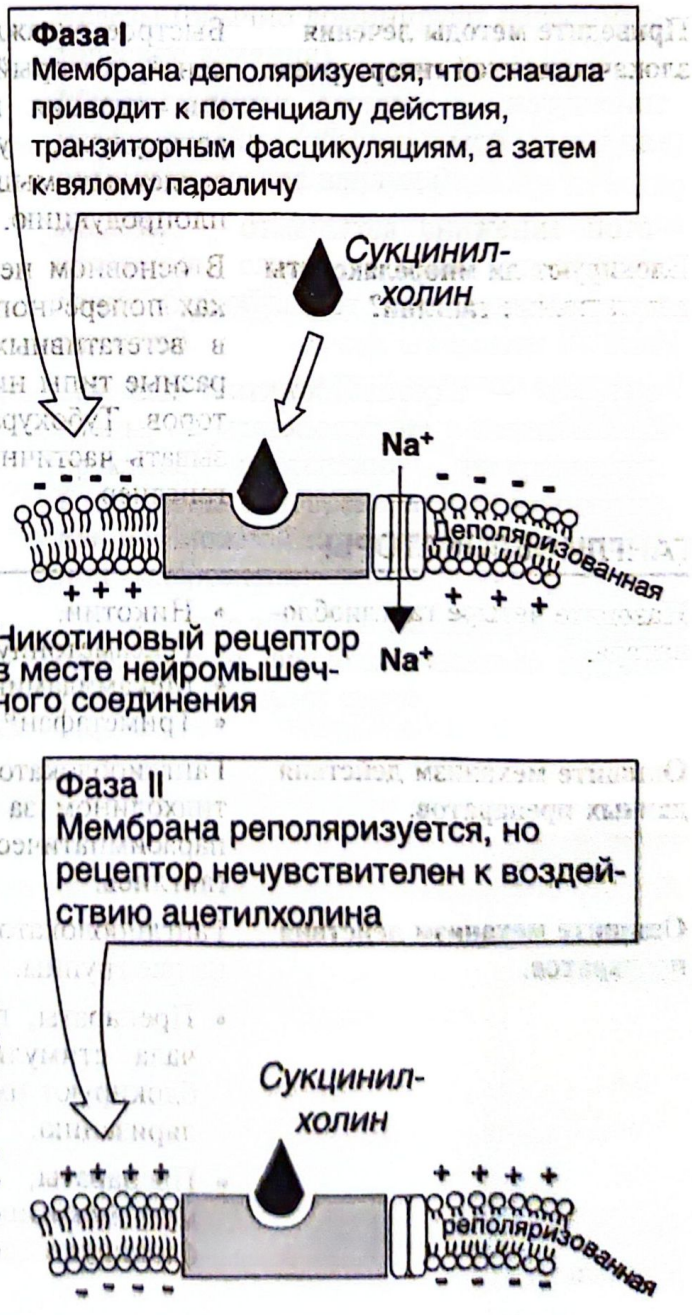


Рис. 7-1. Механизм действия деполяризующих нейромышечных препаратов. [Публикуется с изменениями с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* — 3rd ed. — Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — P. 63.]

Какова продолжительность действия препарата?

3–6 мин.

Назовите вещество, разрушающее сукцинилхолин℞.

Холинэстераза плазмы крови (бутирилхолинэстераза).

Перечислите показания для назначения препарата.

Как вспомогательный препарат при общей анестезии для проведения интубации.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Бронхоспазм вследствие высвобождения гистамина.
- Артериальная гипотония.
- Аритмия.
- Апноэ вследствие паралича дыхательных мышц.
- Злокачественная гипертермия при использовании с галотаном.

Приведите методы лечения злокачественной гипертермии.

Быстрое охлаждение и введение дантролена®, который, блокируя высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума, уменьшает сократимость скелетных мышц и, следовательно, теплопродукцию.

Блокируют ли миорелаксанты вегетативные ганглии?

В основном нет. На концевых пластинках поперечнополосатых мышц, а также в вегетативных ганглиях расположены разные типы никотиновых холинорецепторов. Тубокурарина хлорид может вызывать частичную блокаду вегетативных ганглиев.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Назовите четыре ганглиоблокатора.

- Никотин.
- Гексаметониум℞.
- Мекамиламин℞.
- Триметафан℞.

Опишите механизм действия данных препаратов.

Ганглиоблокаторы конкурируют с ацетилхолином за никотиновые рецепторы парасимпатических и симпатических ганглиев.

Опишите механизм действия препаратов.

Ганглиоблокаторы могут быть разделены на две группы.

- Препараты, подобные никотину, сначала стимулируют ганглии, а затем блокируют их, вызывая стойкую деполяризацию.
- Препараты, подобные гексаметониуму℞, мекамиламину℞ и триметафану℞, блокируют ганглии без их стимуляции.

Опишите эффекты препаратов.

Сердце — наблюдается тахикардия, так как парасимпатическая нервная система имеет преобладающее влияние на работу сердца.

Артерии и вены — отмечается расширение сосудов, увеличение периферического кровотока (доминирующее влияние принадлежит симпатической нервной системе).

Глаза — паралич аккомодации, мидриаз (обычно преобладает парасимпатическое влияние).

Желудочно-кишечный тракт — наблюдается уменьшение моторики, снижение секреции желудочных и поджелудочной железы (обычно доминируют парасимпатические влияния).

Мочевыводящая система — нарушение мочевыделения (обычно преобладают парасимпатические влияния).

Железы — отмечается снижение потоотделения, слезоотделения, слюноотделения (преобладают парасимпатические влияния).

Назовите показания к применению препаратов.

Так как ганглиоблокаторы — неселективны, их использование в клинической практике постепенно прекращается. В прошлом эти препараты применялись для неотложной помощи при артериальной гипертензии.

Приведите побочные эффекты препаратов.

Токсические эффекты ганглиоблокаторов связаны с их физиологическими эффектами, описанными выше.

8 Адреномиметики

Дайте определение данной группе веществ.

Адреномиметики — лекарственные препараты или эндогенные катехоламины, активирующие α- и/или β-адренорецепторы. Препараты также известны под названием **симпатомиметики**.

Назовите принцип классификации данных препаратов.

Данные ЛС классифицируют согласно механизму действия (прямого или непрямого), а также рецепторной специфичности (α_1-, α_2-, β_1-, β_2-дофаминовые рецепторы).

Назовите несколько препаратов из группы селективных адреномиметиков прямого действия.

- Фенилэфрин.
- Метоксамин®.
- Клонидин.
- Метилдопа.

Укажите препараты группы β-адреномиметиков прямого действия.

- Добутамин.
- Изопротеренол®.
- Альбутерол®.
- Метапротеренол®.
- Тербуталин®.

Назовите основные α- и β-адреномиметики прямого действия.

- Эпинефрин.
- Норэпинефрин.
- Допамин.

Какие препараты из группы адреномиметиков прямого действия являются эндогенными катехоламинами?

Эпинефрин, норэпинефрин и допамин. Изопротеренол® и добутамин — синтетические катехоламины.

Почему это важно?

Эндогенные катехоламины быстро гидролизуются катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ), поэтому имеют короткий период полуэлиминации, при приёме внутрь неэффективны из-за действия ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Важно, что эти вещества полярны и не проникают через гематоэнцефалический барьер.

Назовите адреномиметики непрямого действия.

Тирамин® и амфетамин.

Назовите два адреномиметика смешанного действия.

Эфедрин и метараминол℞.

АГОНИСТЫ α-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Где расположены α_1- и α_2-адренорецепторы?

α_1-Адренорецепторы локализованы на постсинаптической мембране, а α_2-адренорецепторы — на пресинаптической. α_2-Адренорецепторы расположены в ЦНС и кровеносных сосудах (где имеют внесинаптическую локализацию).

Назовите эффекты, наблюдаемые при стимуляции α-рецепторов.

Стимуляция рецепторов приводит к высвобождению внутриклеточного кальция из эндоплазматического ретикулума посредством инозитол-трифосфата (ИТФ). Это ведёт к сужению кровеносных сосудов, снижению тонуса и моторики кишечника, сокращению внутреннего сфинктера мочеиспускательного канала, эякуляции, сокращению беременной матки и мидриазу (см. табл. 5-1, рис. 8-1).

Назовите α-адреномиметики прямого действия.

α_1-Адреномиметики: фенилэфрин и метоксамин℞.

α_2-Адреномиметики: клонидин и метилдопа.

ФЕНИЛЭФРИН

Назовите эффекты фенилэфрина.

Сужение сосудов, повышение артериального давления, приводящее к рефлекторной брадикардии.

Назовите показания к применению препарата.

- При ринитах для облегчения носового дыхания (в качестве антиконгестивного средства).
- Для лечения артериальной гипотензии.
- Исследование глаза: мидриаз без паралича аккомодации.
- Для купирования пароксизмальной предсердной тахикардии.

Назовите побочные эффекты, связанные с введением фенилэфрина.

Эффект отдачи в виде отёка слизистой оболочки носа. Головная боль, связанная с артериальной гипертензией.

МЕТОКСАМИН℞

На какие рецепторы действует препарат?

Подобно фенилэфрину стимулирует α_1-адренорецепторы.

Назовите показания к применению препарата.

Артериальная гипотензия и пароксизмальная предсердная тахикардия.

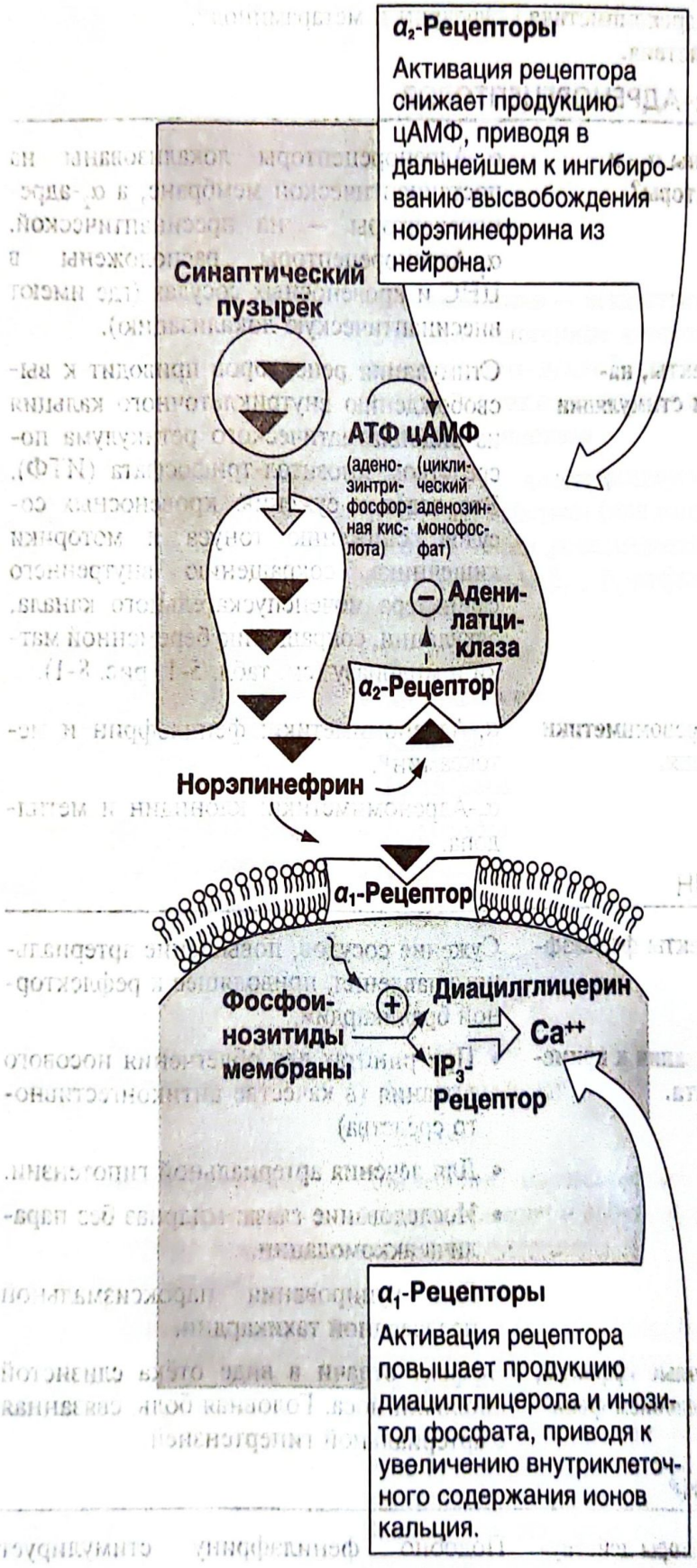


Рис. 8–1. Вторичные мессенджеры опосредуют эффекты α-рецепторов. DAG – диацилглицерол; IP – инозитол трифосфат. [Публикуется с изменениями с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 69.]

Укажите побочные эффекты метоксамина.

Головная боль, связанная с артериальной гипертензией, тошнота.

КЛОНИДИН

Клонидин также описан в гл. 20.

На какие рецепторы действует клонидин?

Клонидин стимулирует α_2-адренорецепторы ЦНС, снижая поток симпатических импульсов из головного мозга.

Назовите показания к применению препарата.

- Лечение артериальной гипертензии, особенно у пациентов с заболеваниями почек, так как препарат не снижает почечный кровоток.
- Синдром отмены при применении бензодиазепинов и опиоидов.
- Лечение диареи у пациентов с сахарным диабетом, имеющих вегетативную нейропатию.

Назовите побочные эффекты, наблюдаемые при применении клонидина.

- Седативный эффект.
- Сухость во рту.
- Половая дисфункция.
- Ортостатическая гипотензия.

АГОНИСТЫ β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Где расположены β-адренорецепторы?

β_1-Адренорецепторы находятся на постсинаптической мембране (например, в сердце). β_2-Адренорецепторы обнаружены на пре- и постсинаптических мембранах.

Укажите эффекты, наблюдаемые при стимуляции β-адренорецепторов.

Стимуляция β_1-адренорецепторов активирует аденилатциклазу, открывающую кальциевые каналы, что приводит к стимуляции сердца (положительные инотропный и хронотропный эффекты). Воздействие на β_1-адренорецепторы приводит к усилению липолиза. β_2-Адренорецепторы также активируют аденилатциклазу, вызывая расширение бронхов и расслабление скелетных мышц. Наблюдают расслабление матки, ресничной мышцы, мышцы, опорожняющей мочевой пузырь. Отмечают увеличение выработки глюкагона. Воздействие на β_1- и β_2-адренорецепторы вызывает снижение тонуса и моторики кишечника (так же, как α-адренорецепторы) (см. табл. 5-1).

ДОБУТАМИН

Каково строение препарата? Аналог допамина.

Какие рецепторы стимулирует добутамин? Преимущественно β_1, но также частично стимулирует β_2-адренорецепторы.

Назовите эффекты добутамина. Увеличивает силу и частоту сердечных сокращений (β_1), вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов (β_2). Такое сочетание эффектов позволяет сердцу интенсивно перекачивать кровь, не преодолевая повышенного периферического сопротивления сосудов, наблюдаемого при применении других прессорных средств.

Показания к применению добутамина. Лечение декомпенсированной (острой) сердечной недостаточности и кардиогенного шока.

Назовите способ введения препарата. Внутривенное введение.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Аритмия.
- Головная боль.
- Артериальная гипертензия.
- Тахикардия.
- Провокация стенокардии.
- Тошнота.

ИЗОПРОТЕРЕНОЛ®

На какие рецепторы действует препарат? Изопротеренол® прямо стимулирует β_1- и β_2-адренорецепторы.

Назовите эффекты препарата.

- Положительный инотропный и хронотропный эффекты (β_1).
- Снижает периферическое сосудистое сопротивление и диастолическое артериальное давление (β_2).

Укажите показания для применения изопротеренола®. Блокада сердца и брадикардия.

В прошлом препарат использовали для лечения астмы.

Укажите способ введения препарата. Внутривенное введение.

Назовите побочные эффекты изопротеренола®.

- Аритмия.
- Тахикардия.
- Головная боль.

АЛЬБУТЕРОЛ®, МЕТАПРОТЕРЕНОЛ®, САЛЬМЕТЕРОЛ И ТЕРБУТАЛИН®

Укажите эффекты этих β_2-адреномиметиков прямого действия.

Расслабление гладких мышц, расширение бронхов.

В больших дозах могут стимулировать β_1-адренорецепторы.

Укажите способ введения препаратов.

Альбутерол® и метапротеренол® обычно вводят ингаляционно.

Назовите показания к применению препаратов.

- Бронхоспазм, астма.
- Хронические обструктивные заболевания лёгких.
- Лечение бронхитов.
- Тербуталин® и ритодрин® могут быть использованы для расслабления матки при угрозе преждевременных родов.
- Тербуталин® можно принимать внутрь или подкожно.

Назовите побочные эффекты β_2-адреномиметиков.

- Аритмия.
- Тремор.
- Тахикардия.
- Головная боль.
- Тошнота и рвота.

АГОНИСТЫ α- И β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

ЭПИНЕФРИН

На какие рецепторы действует эпинефрин?

Он стимулирует $\alpha_{1,2}$- и $\beta_{1,2}$-адренорецепторы.

В низких дозах эпинефрин стимулирует β-адренорецепторы, в высоких — α.

Назовите эффекты эпинефрина.

Сердечно-сосудистая система. Увеличение силы и частоты сердечных сокращений, спазм артериол кожи, внутренних органов и слизистых оболочек.

Дыхательная система. Расширение бронхов β_2.

Метаболизм. Усиление гликолиза, высвобождение глюкагона и снижение выработки инсулина, приводящее к гипергликемии.

Эпинефрин также увеличивает концентрацию свободных жирных кислот в крови.

Показания к применению препарата.

- Применяется для купирования приступов бронхоспазма при астме и анафилактическом шоке.

- При остановке сердца.
- В сочетании с местными анестетиками для увеличения продолжительности анестезии.
- Для обеспечения гемостаза.

Назовите побочные эффекты эпинефрина.

- Аритмии.
- Артериальная гипертензия.
- Сердцебиение.
- Головокружение.
- Тревога, головная боль, тремор конечностей.
- Инфаркт миокарда (из-за увеличения нагрузки на сердце).
- Отёк лёгких.

Что означает термин «извращение действия эпинефрина»?

При внутривенном введении эпинефрин повышает артериальное давление.

При одновременном введении эпинефрина с адреноблокаторами (феноксибензамином®) наблюдается снижение систолического артериального давления, так как в этом случае эпинефрин стимулирует только β_2-адренорецепторы. Это и обозначается термином «извращение действия эпинефрина».

НОРЭПИНЕФРИН

На какие рецепторы действует норэпинефрин?

Препарат стимулирует $\alpha_{1,\ 2}$- и β_1-адренорецепторы. Норэпинефрин имеет большее сродство к α-адренорецепторам, чем к β. Он не стимулирует β_2-адренорецепторы.

Опишите эффекты препарата.

Сильнейший спазм кровеносных сосудов, скелетных мышц и сосудистой системы почек, увеличение сократимости сердца.

Рефлекторная брадикардия (активация блуждающего нерва).

Назовите показания к назначению препарата.

Современный препарат для лечения шока.

Укажите побочные эффекты норэпинефрина.

- Гипоксия тканей вследствие спазма сосудов.
- Гипоксия почек.
- Некроз тканей вследствие введения под кожу при внутривенном введении.
- Аритмии.

ДОПАМИН

Где обнаруживают данное вещество?

Он синтезируется в ЦНС, симпатических ганглиях и мозговом веществе надпочечников. Допамин — метаболический предшественник норэпинефрина.

На какие рецепторы влияет допамин?

Он стимулирует α_1- и β-адренорецепторы, а также дофаминовые рецепторы (D_1 и D_2), расположенные в брыжеечных и почечных сосудах. В малых дозах препарат стимулирует дофаминовые рецепторы, в средних — β-адренорецепторы и в высоких дозах — α_1-адренорецепторы. Допамин не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Назовите показания к применению допамина.

- Лечение шоковых состояний — препарат повышает артериальное давление благодаря действию на β_1-рецепторы сердца.
- Используется при лечении острой почечной недостаточности, увеличивая почечный кровоток.
- Острая сердечная недостаточность.

Назовите способ введения препарата.

Внутривенное введение.

Перечислите побочные эффекты допамина.

- Препарат в больших дозах снижает почечный кровоток.
- Аритмия.
- Тахикардия.
- Артериальная гипертензия.
- Может произойти некроз тканей при попадании препарата под кожу.

АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

ТИРАМИН℞

Расскажите о химической структуре препарата.

Тирамин℞ — промежуточный продукт метаболизма тирозина; тирозин — предшественник допамина, эпинефрина и норэпинефрина.

Опишите механизм действия тирамина℞.

Тирамин℞ захватывается симпатическими нейронами, что приводит к высвобождению катехоламинов.

Применяется ли тирамин℞ в терапевтической практике?

Нет. Это промежуточный продукт метаболизма тирозина, инактивируемый моноаминоксидазой (МАО).

Назовите побочные эффекты тирамина[P].

Тирамин может вызывать гипертензивный криз у пациентов, принимающих ингибиторы МАО (так как МАО инактивирует тирамин). Пациентов, принимающих ингибиторы МАО, следует предостеречь от употребления продуктов с высоким содержанием тирамина[P] (красного вина, шоколада и сыра).

АМФЕТАМИН

Опишите механизм действия препарата.

Он высвобождает депонированные норэпинефрин и допамин из пресинаптических окончаний. Способен быстро проникать в ЦНС. Амфетамин может также увеличивать артериальное давление, вызывая вазоконстрикцию.

Каковы показания для назначения амфетамина?

Применение амфетамина ограничено в связи с тем, что препарат вызывает психическую и физическую зависимость. Однако амфетамин иногда применяют для лечения нарколепсии (патологической сонливости) и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Он также может использоваться для снижения аппетита.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Психическая и физическая зависимость.
- Психоз.
- Спутанность сознания.
- Бессонница.
- Головные боли.
- Состояние возбуждения.
- Учащение сердцебиения.
- Тахикардия.
- Импотенция.

АДРЕНОМИМЕТИКИ СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ (ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО)

ЭФЕДРИН

Опишите действие эфедрина.

Препарат способствует высвобождению норэпинефрина из нервных окончаний. Он также действует как адреномиметик прямого действия на α- и β-адренорецепторы.

Назовите показания к применению эфедрина.

Эфедрин используют при ринитах (для уменьшения отёка слизистой оболочки носа), бронхоспазме и артериальной гипотонии.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Аритмия.
- Тахикардия.
- Бессонница.
- Артериальная гипертензия.

МЕТАРАМИНОЛ®

Опишите механизм действия препарата.

Метараминол® действует опосредованно, высвобождая норэпинефрин из пресинаптических окончаний. Он также может прямо стимулировать α-адренорецепторы.

Назовите показания к применению препарата.

Лечение артериальной гипотонии и пароксизмальной предсердной тахикардии.

Укажите побочные эффекты препарата.

См. побочные эффекты норэпинефрина.

9 Адреноблокаторы

Дайте характеристику данной группе препаратов.

Адреноблокаторы — это ЛС, взаимодействующие с адренергическими рецепторами, но не вызывающие клеточного ответа.

Назовите два основных подкласса адреноблокаторов.

- α-Адреноблокаторы.
- β-Адреноблокаторы.

Существует ли другой класс адреноблокаторов?

Да, адреноблокаторы непрямого действия.

α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Назовите семь препаратов данной группы.

- **Празозин** — обратимый α_1-адреноблокатор.
- **Доксазозин** — обратимый α_1-адреноблокатор.
- **Теразозин** — обратимый α_1-адреноблокатор.
- **Феноксибензамин**[R] — неселективный, необратимый (только для α-адренорецепторов) адреноблокатор.
- **Тамсулозин** — обратимый α_1-адреноблокатор.
- **Йохимбина гидрохлорид** — обратимый α_2-адреноблокатор.
- Фентоламин — неселективный, обратимый адреноблокатор.

ПРАЗОЗИН, ТЕРАЗОЗИН И ДОКСАЗОЗИН

Укажите механизм действия препаратов.

Конкурентно блокируют α_1-адренорецепторы.

Опишите эффекты адреноблокаторов.

Блокада α_1-адренорецепторов гладких мышц сосудов препятствует сужению артериол и вен, способствуя снижению периферического сопротивления сосудов и артериального давления.

Блокада α_1-адренорецепторов гладкой мускулатуры мочевого пузыря приводит к облегчению затруднённого мочеиспускания.

Показания к применению.

- Лечение артериальной гипертензии.
- Лечение задержки мочеиспускания у пациентов с гипертрофией предстательной железы.

Побочные эффекты препаратов.

- Гиперкинезия кишечника.
- Ортостатическая гипотензия, особенно после первых приёмов.
- Сексуальная дисфункция, сухость во рту и головокружение.

ФЕНОКСИБЕНЗАМИН℘

Опишите действие препарата. Феноксибензамин℘ уникален тем, что он неконкурентно блокирует постсинаптические α_1-адренорецепторы и пресинаптические α_2-адренорецепторы.

Опишите эффекты феноксибензамина℘. Препятствует сужению периферических сосудов, вызывает рефлекторную тахикардию.

Укажите путь введения феноксибензамина℘. Внутрь.

Укажите продолжительность действия препарата. Из-за образования ковалентных связей с рецепторами препарат обладает длительным действием (14–48 ч).

Назовите показания к применению препарата. Артериальная гипертензия, обусловленная феохромоцитомой, — показан в связи с длительным действием.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы — способствует уменьшению размеров предстательной железы.

При травмах спинного мозга, приводящих к повышению артериального давления.

Болезнь Рейно.

Назовите побочные эффекты препарата. **Ортостатическая гипотензия.**

Рефлекторная тахикардия. При выраженной тахикардии пациенты с ишемической болезнью сердца могут отмечать стенокардитические боли.

Задержка семяизвержения из-за нарушения сократимости гладких мышц семявыносящего протока.

ЙОХИМБИНА ГИДРОХЛОРИД

К какой группе принадлежит препарат? Селективный α_2-адреноблокатор.

Назовите показания к применению. Эректильная дисфункция.

ТАМСУЛОЗИН

Опишите механизм действия препарата. Тамсулозин блокирует α_{1A}-адренорецепторы. Приблизительно 70% α_1-рецепторов в предстательной железе — α_{1A}-адренорецепторы.

Укажите показания к применению препарата. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Возможно ли применение тамсулозина совместно с другими α-адреноблокаторами? Нет. Данного сочетания препаратов необходимо избегать.

Назовите побочные эффекты.
- Ортостатическая гипотензия.
- Нарушение семяизвержения.

ФЕНТОЛАМИН

Какова химическая структура фентоламина? Производное имидазола.

Опишите механизм действия препарата. Обратимо блокирует α_1- и α_2-адренорецепторы.

Назовите показания к применению препарата. Так как период полувыведения препарата составляет 4 ч, фентоламин используют для кратковременного уменьшения артериальной гипертензии, обусловленной феохромоцитомой.

Укажите способ введения препарата. Внутривенное или внутримышечное введение, так как препарат плохо всасывается при приёме внутрь.

Назовите побочные эффекты фентоламина. Ортостатическая гипотония.

Пептическая язва.

Тахикардия, стенокардитические боли, инфаркт миокарда.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

По каким принципам классифицируются β-адреноблокаторы? β-Адреноблокаторы — конкурентные антагонисты β-адренорецепторов, подразделяемые на группы согласно трём основным свойствам:
- селективности блокады β-адренорецепторов;
- наличию внутренней симпатомиметической активности;
- способности блокировать α-адренорецепторы.

СЕЛЕКТИВНЫЕ β_1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Назовите четыре препарата из группы β_1-адреноблокаторов.

- Атенолол.
- Эсмолол.
- Ацебутолол®.
- Метопролол.

Являются ли данные препараты строго селективными β_1-адреноблокаторами?

Нет. В высоких дозах эти препараты блокируют и β_2-адренорецепторы.

Назовите преимущество β_1-селективных препаратов.

Данные ЛС называют кардиоселективными в связи с отсутствием таких побочных эффектов, как бронхоспазм и гипогликемия, наблюдаемых при применении неселективных β-адреноблокаторов.

Укажите показания к применению кардиоселективных адреноблокаторов.

- **Атенолол** — артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.
- **Эсмолол** — в связи с коротким действием (10 мин) препарат используют для экстренной блокады β-адренорецепторов, например, при тиреотоксическом кризе. Препарат вводят только внутривенно.
- **Ацебутолол** — артериальная гипертензия.
- **Метопролол** — артериальная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда.

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Укажите наиболее известный препарат данной группы.

Пропранолол.

Назовите фармакологические эффекты неселективных β-адреноблокаторов.

- Снижение сердечного выброса и артериального давления.
- Снижение ЧСС и сердечной проводимости.
- Сужение периферических сосудов.
- Бронхоспазм.
- Снижение гликогенолиза и секреции глюкагона.
- Увеличение содержания липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Расскажите об особенностях фармакокинетики пропранолола.

Препарат полностью всасывается при приёме внутрь, в связи с пресистемным метаболизмом только 25% препарата попадает в большой круг кровообращения.

Назовите орган, где происходит метаболизм пропранолола.

Печень.

Назовите показания к применению неселективных β-адреноблокаторов.

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия, тахикардия.
- Аритмия.
- Тиреотоксический криз.
- Острый панический синдром (паническая атака).
- Мигрень.

Назовите два других неселективных β-адреноблокатора.

Тимолол и надолол.

Назовите показания к применению данных препаратов.

См. показания к применению пропранолола. Тимолол также используют для лечения глаукомы. В табл. 9-1 приведены другие препараты для лечения глаукомы.

Таблица 9-1. Противоглаукомные препараты

Группа, препараты	Механизм
Холиномиметики Пилокарпин, карбахол, физостигмин, эхотиофат (редко применяется)	Сокращение цилиарной мышцы, открытие трабекулярной сети, усиление оттока (жидкости)
α-Адреномиметики, неселективные Эпинефрин, дипивефрин (редко применяется)	Усиление оттока, вероятно, по увеосклеральному пути
α_2-Адреномиметики, селективные Апраклонидин, бримонидин	Снижение секреции внутриглазной жидкости
β-Адреноблокаторы Тимолол, бетаксолол, картеолол, левобунолол, метипранолол	Снижение секреции внутриглазной жидкости цилиарным эпителием
Диуретики Ацетазоламид, дорзоламид	Снижение секреции внутриглазной жидкости вследствие дефицита HCO_3-ионов
Аналоги простагландина Латанопрост	Усидение оттока по увеосклеральному пути

Адаптировано с разрешения из Katzung B.G. (ed.). *Basic & Clinical Pharmacology.* — 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001.

Назовите побочные эффекты β-адреноблокаторов.

- Брадикардия, застойная сердечная недостаточность.
- Бронхоспазм, приступы бронхиальной астмы.

- Может маскировать симптомы гипогликемии, например тахикардию (больные сахарным диабетом, принимающие β-адреноблокаторы, нуждаются в особенно тщательном контроле).
- Подавленность, депрессия.
- Снижение гликогенолиза и секреции глюкагона.
- Половая дисфункция.

Назовите отличия кардиоселективных β-адреноблокаторов от неселективных.

Кардиоселективные β-адреноблокаторы не имеют таких побочных эффектов, как неселективные (бронхоспазм и гипогликемия). Остальные побочные эффекты у данных групп одинаковы.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ С ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Назовите два ЛС, относящихся к β-адреноблокаторам, а также обладающих некоторыми свойствами β-адреномиметиков.

Ацебутолол® и пиндолол.

Почему эти препараты называют частичными агонистами?

Они очень слабо стимулируют как β_1-, так и β_2-адренорецепторы, обладают значительно меньшей внутренней активностью в отношении указанных рецепторов, чем полные агонисты, такие как изопротеренол®.

Назовите показания к применению ацебутолола® и пиндолола.

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, склонных к брадикардии.

Назовите преимущества использования данных препаратов.

Бронхоспазм наблюдают только при введении больших доз препаратов. Брадикардия после приёма данных ЛС менее выражена, чем при введении полных антагонистов. Нарушения метаболизма липидов и углеводородов при применении ацебутолола® и пиндолола минимальны.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ С α-БЛОКИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТЬЮ

Лабеталол®

Опишите механизм действия препарата.

Неселективная блокада β-адренорецепторов с селективным α_1-адреноблокирующим действием. Это приводит к расширению периферических сосудов, а не к сужению, наблюдаемому при применении других β-адреноблокаторов.

Назовите показания к применению. Лечение артериальной гипертензии и мерцательной аритмии.

Каковы побочные эффекты? Ортостатическая гипотензия и головокружение.

Карведилол

Дайте характеристику данного препарата. Неселективный β-адреноблокатор со свойствами α_1-адреноблокатора.

Назовите показания к применению препарата.
- Артериальная гипертензия.
- Лечение хронической застойной сердечной недостаточности. Казалось бы, β-адреноблокаторы могут ухудшить течение заболевания, однако доказано их благоприятное действие в связи с уменьшением симпатического влияния на работу сердечно-сосудистой системы. Данные препараты также используют для улучшения диастолической функции сердца из-за увеличения времени диастолического наполнения.

Опишите механизм действия препарата.
- Снижение активности симпатической нервной системы.
- Улучшение диастолической функции сердца в связи с увеличением времени диастолического наполнения.

Противопоказания к применению препаратов. Применение β-адреноблокаторов противопоказано при острой сердечной недостаточности и блокаде проводящей системы сердца. Их применяют только при скомпенсированных гемодинамических показателях.

β_2-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Бутоксамин

Дайте характеристику препарата. Селективный антагонист β_2-адренорецепторов.

Применяют ли препарат в настоящее время? Нет. Препарат не используют в настоящее время.

НОВЫЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Существуют ли другие β-адреноблокаторы? Да. Ежегодно создаются новые β-адреноблокаторы.

В чём отличие новых β-адреноблокаторов от препаратов, полученных ранее? Главным образом отличие в фармакокинетике.

Как определить новые препараты? По окончанию «-олол» в названии.

Назовите показания к применению и побочные эффекты новых β-адреноблокаторов. См. показания и побочные эффекты β-адреноблокаторов.

СИМПАТОЛИТИКИ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ)

Почему гуанетидин и резерпин считают антагонистами адренорецепторов непрямого действия? Данные препараты не блокируют адренорецепторы прямо. Они уменьшают высвобождение норэпинефрина из нервных окончаний, что приводит к подавлению эффектов симпатической нервной системы.

ГУАНЕТИДИН

Опишите механизм действия препарата. Препарат проникает в окончания адренергических волокон с помощью систем обратного захвата норэпинефрина, затем проникает в депонирующие везикулы, нарушая высвобождение депонированного норэпинефрина.

Назовите показания к применению гуанетидина. Редко при артериальной гипертензии.

Назовите побочные эффекты препарата. Ортостатическая гипотензия и половая дисфункция.

РЕЗЕРПИН

Что собой представляет? Алкалоид раувольфии.

Опишите механизм действия препарата. Резерпин блокирует транспорт норэпинефрина из цитоплазмы во внутриклеточные депонирующие везикулы, истощая тем самым запасы катехоламинов в адренергических окончаниях. Нейроны теряют способность к высвобождению катехоламинов.

Как препарат используют в клинической практике? Очень редко для лечения артериальной гипертензии.

Назовите побочные эффекты препарата. Угнетение ЦНС и брадикардия.

СИМПАТОЛИТИКИ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ)

Симпатолитики — вещества, нарушающие передачу возбуждения с постганглионарных симпатических нервных волокон на эффекторные клетки иннервируемых органов.

Классификация симпатолитиков

1. Вещества, нарушающие синтез, депонирование и высвобождение медиатора норадреналина из нервных окончаний симпатических нервов. Они уменьшают или полностью устраняют влияние симпатической нервной системы на эффекторные клетки иннервируемых органов.
2. Вещества, нарушающие взаимодействие норадреналина с адренорецепторами постсинаптической мембраны эффекторных клеток иннервируемых органов.

Резерпин

Резерпин — алкалоид раувольфии.

Фармакологические эффекты. Резерпин блокирует депонирование норадреналина в везикулах нервных окончаний. Медиатор не может накапливаться в пузырьках, поэтому при возбуждении симпатического нерва выделяется лишь небольшое количество норадреналина. Резерпин также нарушает депонирование серотонина в тромбоцитах, гистамина в тучных клетках, дофамина в нервных клетках.

Резерпин снижает возбудимость центральных отделов симпатической нервной системы, уменьшает тонус симпатических центров продолговатого мозга, ослабляет рефлекторные влияния с барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты.

Влияние на органы и системы. Резерпин оказывает гипотензивное действие, которое развивается медленно (через 3–7 дней) и сохраняется длительно (2–3 недели после отмены препарата). Снижение артериального давления обусловлено уменьшением сердечного выброса, периферического сопротивления сосудов, объема циркулирующей крови. Резерпин снижает возбудимость дыхательного центра, уменьшает легочную вентиляцию, вызывает бронхоспазм.

Резерпин стимулирует моторику желудка, кишечника, повышает тонус желчного пузыря, усиливает перистальтику, ускоряет эвакуацию содержимого из желудка в кишечник, усиливает секрецию желудочного сока, повышает кислотность, активность пепсина, трипсина, липазы, амилазы. Длительное применение резерпина может вызвать образование язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Резерпин повышает тонус матки, усиливает перистальтику мочеточников, повышает диурез, снижает артериальное давление, уменьшает внутриглазное давление, вызывает миоз.

Показания к применению. Резерпин применяют при гипертонической болезни, симптоматических гипертензиях, гипертиреозе, эклампсии, психозах, сопровождающихся возбуждением, алкогольных делириях, шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, эпилепсии, хорее, тиках, тетании, спастических параличах, спастических болях, при отравлении стрихнином, столбняке, эклампсии, для усиления действия наркотических анальгетиков, снотворных средств, при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, энтероколите, дискинезии желчных путей, при лечении больных с острыми и хроническими заболеваниями печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся бронхоспазмом, при бронхиальной астме, при лечении больных с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, сопровождающихся бронхоспазмом.

Побочное действие. Резерпин вызывает сонливость, заторможенность, депрессию, снижение работоспособности, ухудшение памяти, ортостатическую гипотензию, головокружение, головную боль, тошноту, рвоту, диарею, запоры, метеоризм, снижение аппетита, сухость во рту, брадикардию, аритмию, экстрасистолию, ощущение нехватки воздуха, одышку, кашель, бронхоспазм, отек легких, носовое кровотечение, кровоизлияние в сетчатку глаза, миоз, ухудшение зрения, конъюнктивит, слезотечение, отек век, ухудшение слуха, шум в ушах, головокружение, судороги, мышечную слабость, миалгию, артралгию, парестезии, периферическую невропатию, экзему, крапивницу, зуд, гинекомастию, импотенцию, снижение либидо, нарушение менструального цикла, галактею, увеличение массы тела, отеки, гипергликемию, глюкозурию, гиперурикемию, гипокалиемию, гипонатриемию, гипокальциемию, гипохлоремию, гипергидратацию, гипокоагуляцию, лейкопению, эозинофилию, тромбоцитопению, анемию, гемолитическую анемию, лимфаденопатию, лимфоцитоз, лимфосаркому, лимфогранулематоз, лимфому, лейкоз, системную красную волчанку, васкулит, артрит, миозит, миастению, гипертермию, лихорадку, озноб, анафилактический шок, ангионевротический отек, гиперчувствительность, фотосенсибилизацию, дерматит, гепатит, холестатическую желтуху, панкреатит, гастрит, язвенный колит, энтероколит, дискинезию желчных путей, холецистит, холангит, гепатоспленомегалию, гепатомегалию, спленомегалию, гепатоз, гепатонекроз, цирроз печени, печеночную недостаточность, печеночную энцефалопатию, печеночную кому, желтуху, гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, рак пищевода, рак легкого, рак молочной железы, рак матки, рак яичников, рак предстательной железы, рак яичек, рак почки, рак мочевого пузыря, рак мочеточника, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, рак кожи, рак костей, рак головного мозга, рак периферической нервной системы, рак щитовидной железы, рак надпочечников, рак мягких тканей, рак брюшины, рак забрюшинного пространства, рак средостения, рак глаза, рак придаточных пазух носа, рак носоглотки, рак ротовой полости, рак языка, рак губы, рак гортани, рак трахеи, рак бронхов, рак легкого, рак пищевода, рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак печени, рак желчных путей, рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, рак пищевода, рак легкого, рак молочной железы, рак матки, рак яичников, рак предстательной железы, рак яичек, рак почки, рак мочевого пузыря, рак мочеточника, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, рак кожи, рак костей, рак головного мозга, рак периферической нервной системы, рак щитовидной железы, рак надпочечников, рак мягких тканей, рак брюшины, рак забрюшинного пространства, рак средостения, рак глаза, рак придаточных пазух носа, рак носоглотки, рак ротовой полости, рак языка, рак губы, рак гортани, рак трахеи, рак бронхов, рак легкого, рак пищевода, рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак печени, рак желчных путей.

Противопоказания. Резерпин противопоказан при гипертонической болезни, симптоматических гипертензиях, гипертиреозе, эклампсии, психозах, сопровождающихся возбуждением, алкогольных делириях, шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, эпилепсии, хорее, тиках, тетании, спастических параличах, спастических болях, при отравлении стрихнином, столбняке, эклампсии, для усиления действия наркотических анальгетиков, снотворных средств, при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, энтероколите, дискинезии желчных путей, при лечении больных с острыми и хроническими заболеваниями печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся бронхоспазмом, при бронхиальной астме, при лечении больных с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, сопровождающихся бронхоспазмом.

Раздел III Центральная нервная система

Раздел III

Центральная нервная система

10 Введение в фармакологию центральной нервной системы

Назовите основные медиаторы центральной нервной системы (ЦНС).

- Ацетилхолин.
- Норэпинефрин (норадреналин).
- Дофамин.
- Серотонин.
- Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК).
- Глицин.
- Глутамат.

Назовите типы рецепторов, расположенных преимущественно в ЦНС.

Рецепторы, связанные с ионными каналами.

Лигандзависимые рецепторы (рис. 10-1).

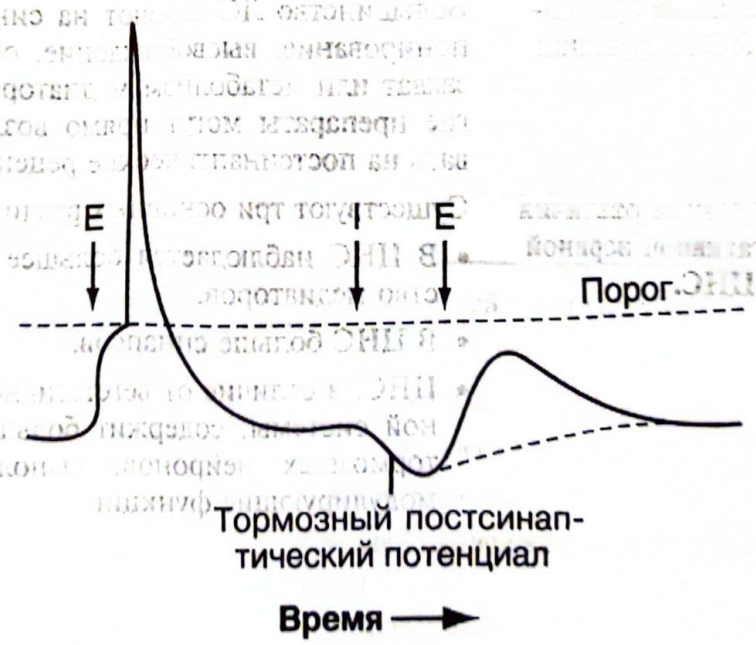


Рис. 10-1. Взаимодействие возбуждающих и тормозящих синапсов. Слева – сверхпороговый раздражитель поступает по возбуждающему пути (E). Справа – тот же стимул воздействует в течение короткого времени после стимуляции тормозящего пути (I), что предупреждает достижение потенциалом возбуждения пороговых значений. (Публикуется с изменениями с разрешения Katzung B.G. *Basic and Clinical Pharmacology*. – 7th ed. – Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998. – P. 345.)

Назовите основные функции медиаторов.

Взаимодействие с рецептором и последующее возбуждение либо торможение постсинаптического нейрона.

Что такое ВПСП?

Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) — регистрируют при активации медиаторами возбуждения натриевых или кальциевых каналов.

Назовите пять медиаторов возбуждения.

- Норэпинефрин.
- Дофамин.
- Ацетилхолин.
- Глутамат.
- Аспартат.

Что такое ТПСП?

Тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП) возникает вследствие открытия каналов клеточной мембраны для хлора (под действием тормозных медиаторов) и возникновения гиперполяризации постсинаптической мембраны. ТПСП затрудняет переход нейрона в активное состояние.

Назовите два тормозных медиатора.

- Глицин.
- ГАМК.

Назовите основные принципы влияния ЛС на функции ЦНС.

Большинство ЛС влияют на синтез, депонирование, высвобождение, обратный захват или метаболизм медиаторов. Другие препараты могут прямо воздействовать на постсинаптические рецепторы.

Назовите основные различия между вегетативной нервной системой и ЦНС.

Существуют три основных различия.

- В ЦНС наблюдается большее количество медиаторов.
- В ЦНС больше синапсов.
- ЦНС, в отличие от вегетативной нервной системы, содержит большую сеть тормозных нейронов, выполняющих модулирующие функции.

11 Анксиолитики, снотворные и седативные средства

Дайте определение понятию «тревога».

Тревога — неприятное эмоциональное состояние, проявляющееся чувством страха, напряжением и ощущением опасности при отсутствии реальной или гипотетической причины.

Перечислите симптомы тревоги.

- Тахикардия.
- Тахипноэ.
- Повышенное потоотделение.
- Дрожь.
- Слабость.

Перечислите основные классы ЛС, используемых для лечения тревожных расстройств.

- Бензодиазепины — наиболее часто используемые препараты для лечения тревожных расстройств.
- Азапироны — буспирон.
- Барбитураты — в настоящее время используются редко из-за серьёзных побочных эффектов и низкого терапевтического индекса. Эти препараты в основном заменяют бензодиазепинами.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Приведите классификацию бензодиазепинов по продолжительности действия.

Короткого действия (2–8 ч)

- Тиазолам®.
- Оксазепам.
- Мидазолам.
- Клоназепам.

Средней продолжительности действия (10–20 ч)

- Темазепам®.
- Лоразепам.
- Алпразолам.

Длительного действия (1–3 дня)

- Хлордиазепоксид.
- Диазепам.
- Флуразепам®.

Что такое ГАМК?

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – наиболее важный тормозной медиатор ЦНС.

Опишите механизм действия бензодиазепинов.

Бензодиазепины стимулируют бензодиазепиновые рецепторы [расположены недалеко от $ГАМК_A$-рецепторов (рис. 11-1)] и тем самым облегчают взаимодействие гамма-аминомасляной кислоты с $ГАМК_A$-рецепторами. Взаимодействие ГАМК с соответствующими рецепторами приводит к открытию хлорных каналов, гиперполяризации мембраны и невозможности возникновения потенциала действия.

Назовите показания к применению бензодиазепинов.

- Лечение тревожных расстройств.
- Панические расстройства — в качестве препарата выбора используют альпразолам.
- Эпилептический статус — диазепам.
- В качестве миорелаксантов.
- Расстройства сна — флуразепам® или темазепам®.
- Абстинентный синдром — чаще всего используют диазепам.

Эффективно ли применение бензодиазепинов для купирования боли?

Нет. Они обладают незначительным анальгезирующим эффектом.

Укажите способы введения препаратов.

Внутрь, внутривенно и внутримышечно.

Где происходит метаболизм бензодиазепинов?

Метаболизм препаратов происходит в печени, затем они выводятся с мочой. Многие бензодиазепины имеют активные метаболиты.

Вызывают ли бензодиазепины лекарственную зависимость?

Да. Длительное использование может привести к формированию лекарственной зависимости. Внезапное прекращение приёма бензодиазепинов может привести к синдрому отмены с такими симптомами, как спутанность сознания, беспокойство и возбуждение.

Назовите побочные эффекты бензодиазепинов.

- Сонливость и спутанность сознания (самые распространённые побочные эффекты).
- Атаксия.
- Головокружение.
- При совместном приёме с этанолом возможны угнетение дыхания и летальный исход.

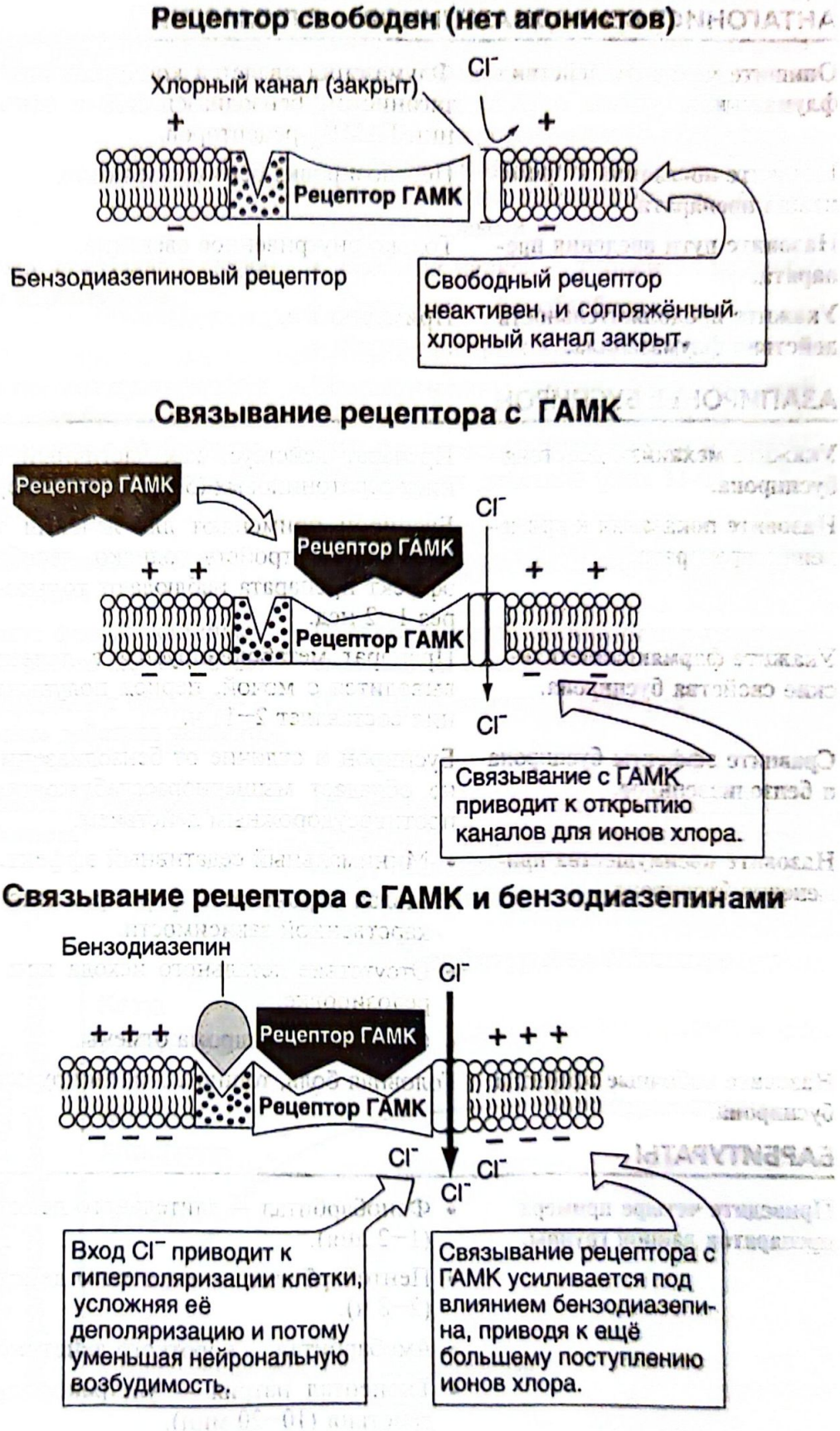


Рис. 11-1. Схематичная диаграмма комплекса «ионный канал для хлора – бензодиазепин–ГАМК». ГАМК – γ (гамма)-аминомасляная кислота. [Публикуется с изменением с разрешения Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. – 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 91.]

АНТАГОНИСТ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ — ФЛУМАЗЕНИЛ

Опишите механизм действия флумазенила.

Флумазенил является конкурентным антагонистом бензодиазепинов в отношении $ГАМК_A$-рецепторов.

Назовите показания к применению препарата.

Передозировка бензодиазепинов.

Назовите пути введения препарата.

Только внутривенное введение.

Укажите продолжительность действия флумазенила.

Примерно 1 ч.

АЗАПИРОНЫ: БУСПИРОН

Укажите механизм действия буспирона.

Препарат действует как частичный агонист серотониновых ($5\text{-}HT_{1A}$) рецепторов.

Назовите показания к применению препарата.

Буспирон применяют для лечения тревожных расстройств, однако лечебный эффект препарата наблюдают только через 1–2 нед.

Укажите фармакокинетические свойства буспирона.

Препарат метаболизируется в печени и выводится с мочой, период полувыведения составляет 2–11 ч.

Сравните эффекты буспирона и бензодиазепинов.

Буспирон в отличие от бензодиазепинов не обладает мышечнорасслабляющим и противосудорожным действием.

Назовите преимущества применения буспирона.

- Минимальный седативный эффект.
- Малая вероятность формирования лекарственной зависимости.
- Отсутствие летального исхода при передозировке.
- Отсутствие синдрома отмены.

Назовите побочные эффекты буспирона.

Головная боль, тошнота, головокружение.

БАРБИТУРАТЫ

Приведите четыре примера препаратов данной группы.

- Фенобарбитал — длительного действия (1–2 дня).
- Пентобарбитал® — короткого действия (2–8 ч).
- Амобарбитал — короткого действия.
- Тиопентал натрия — ультракороткого действия (10–20 мин).

Опишите механизм действия барбитуратов.

Как и бензодиазепины, барбитураты облегчают связывание ГАМК с рецепторами и вход хлора в клетку, обусловливающий гиперполяризацию мембраны и угнетение активности нейрона. Однако барбитураты не взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами.

Назовите показания к применению барбитуратов.

- Вводный наркоз — тиопентал натрия.
- Судороги — фенобарбитал.
- Редко при тревожных расстройствах.

В чём состоит преимущество применения бензодиазепинов по сравнению с барбитуратами в лечении тревожных расстройств?

Бензодиазепины имеют более высокий терапевтический индекс, почти не вызывают психической зависимости и гепатотоксического действия (рис. 11-2).

Назовите способы введения барбитуратов.

Внутрь, внутривенно и внутримышечно.

Опишите фармакокинетические свойства барбитуратов.

Препараты метаболизируются в печени и выделяются с мочой.

Что определяет продолжительность действия тиопентала натрия?

Перераспределение в другие ткани.

Вызывают ли барбитураты зависимость?

Да. Внезапная отмена препарата может привести к абстинентному синдрому (тремору, беспокойству, тошноте, эпилептическому припадку и остановке сердца).

Рис. 11-2. Сравнение дозозависимого взаимодействия бензодиазепинов и барбитуратов. (Публикуется с изменениями с разрешения Gallia G., Hann C.L., Hewson W.H. *The Pharmacology Companion.* – Ann Arbor, Michigan:Alert & Oriented Publishing Company, 1997. – P. 33, Fig. 3.1.)

Назовите противопоказания к назначению барбитуратов.

Для пациентов с острой интермиттирующей порфирией, потому что барбитураты увеличивают синтез порфирина.

Укажите побочные эффекты препаратов.

- Сонливость и нарушение координации движений.
- Формирование лекарственной зависимости.
- При высоких дозах способствуют угнетению дыхания, вызывают кому.
- Индуцируют систему цитохрома P450, снижающую эффекты других препаратов (так как участвуют в метаболизме данных ЛС).
- Аллергические реакции.

ДРУГИЕ СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ЗОЛПИДЕМ

Назовите показания к применению препарата.

Бессонница.

Укажите побочные эффекты.

Атаксия, кошмарные сновидения, головные боли и спутанность сознания.

ХЛОРАЛГИДРАТ

Назовите показания к применению препарата.

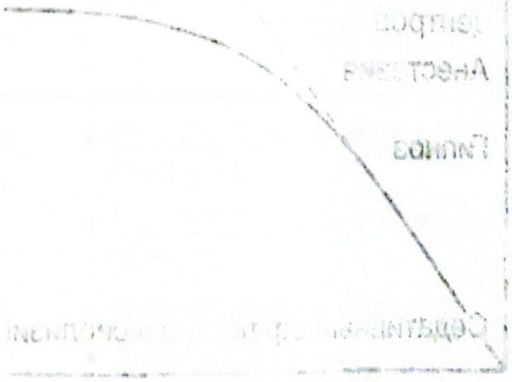
Нарушения сна.

Укажите побочные эффекты.

- Расстройство функций желудочно-кишечного тракта.
- Неприятный вкус во рту.

ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

См. гл. 18.



12 Антипсихотические средства (нейролептики)

Что такое антипсихотические средства?

Антипсихотические средства, известные также как **нейролептики**, — средства, используемые для лечения психотических состояний, таких, как шизофрения, бредовые расстройства и галлюцинаторные состояния.

Опишите механизм действия препаратов.

Антипсихотические средства блокируют различные типы рецепторов: холинергические, адренергические, серотонинергические, гистаминовые. Однако их антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых (D_2) рецепторов ЦНС.

Различают ли антипсихотические средства по активности?

Да. Активность препаратов зависит от сродства к D_2-рецепторам. Галоперидол и тиотиксен® — препараты, обладающие высоким сродством к D_2-рецепторам, в то время как хлорпромазин и тиоридазин — низкоактивные препараты, имеющие низкое сродство к D_2-рецепторам.

Отличаются ли антипсихотические средства по эффективности?

Нет. Считается, что антипсихотические средства имеют одинаковую эффективность.

Укажите пути введения антипсихотических средств.

В большинстве случаев препараты принимают внутрь, возможно также внутримышечное введение, если пациент неадекватен.

Опишите фармакокинетические свойства типичных антипсихотических средств.

При приёме внутрь всасываются неодинаково, легко проникают в головной мозг и обладают большим объёмом распределения. Метаболизм происходит в печени с помощью системы цитохрома P450.

В какие сроки проявляются эффекты препаратов?

Антипсихотическое действие может не проявляться в течение нескольких недель или месяцев. В то же время седативное действие и побочные эффекты могут проявляться сразу.

Возможно ли лечение с помощью антипсихотических средств таких заболеваний, как шизофрения?

Нет! Антипсихотические средства только уменьшают симптомы, но не способны вылечить само заболевание.

Приведите классификацию антипсихотических средств.

Классификация основана на различиях в структуре препаратов.

- Фенотиазины.
- Бутирофеноны.
- Дибензодиазепины.
- Тиоксантины и бензизоксазолы.

ТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

Приведите примеры препаратов данной группы.

- Хлорпромазин.
- Флуфеназин.
- Трифлуоперазин.
- Тиоридазин.
- Перфеназин.

Назовите побочные эффекты тиоридазина.

- Пигментная ретинопатия.
- Может вызывать аритмии сердца и блокаду проводящей системы сердца.

ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА

Назовите два препарата данной группы.

- Галоперидол.
- Дроперидол.

Назовите дополнительные показания к применению галоперидола.

- Синдром Жиля де Ла Туретта.
- Болезнь Хантингтона.
- Передозировка фенциклидина[P].

Назовите побочные эффекты галоперидола.

Экстрапирамидные нарушения.

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИБЕНЗОКСАЗЕПИНА

Назовите препарат, относящийся к данной группе.

Локсапин®

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКСАНТЕНА

Назовите препарат, относящийся к данной группе.

Тиотиксен®.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Назовите показания к применению типичных антипсихотических средств.

Антипсихотические средства имеют несколько показаний к применению, но самые важные необходимо запомнить.

- Лечение ажитации и психотических состояний, таких как биполярные расстройства или шизофрения (данные препараты особенно эффективны для купирования продуктивной симптоматики: бреда, нарушений мышления и галлюцинаций).

Назовите показания к применению типичных антипсихотических средств.

- Рвота — фенотиазины за исключением тиоридазина.
- Синдром Жиля де Ла Туретта — галоперидол.
- Упорная икота — хлорпромазин.
- Противозудная терапия — прометазин (блокирует гистаминовые рецепторы).

Укажите побочные эффекты типичных антипсихотических средств.

За небольшим исключением, все антипсихотические средства имеют одинаковые побочные эффекты: экстрапирамидные нарушения, седативное действие, антихолинергические и антиадренергические (обусловленные блокадой α-адренорецепторов) эффекты (гипотензия).

Одинаково ли выражены побочные эффекты у разных антипсихотических средств?

Нет. У высокоэффективных препаратов, таких как галоперидол и флуфеназин, максимально выражены экстрапирамидные нарушения, а у низкоактивных, таких как тиоридазин и хлорпромазин, максимально выражены холиноблокирующие свойства (табл. 12-1).

Таблица 12-1. Побочные эффекты нейролептиков

Сила действия	Препарат	Побочные эффекты			
		седативный эффект	экстрапирамидные эффекты	антихолинергические эффекты	α-адренергические эффекты
ВЫСОКАЯ	Галоперидол	1	4	1	1
	Флуфеназин	1	4	2	1
	Тиотиксен	2	3	2	1
	Трифлуоперазин	2	3	2	1
	Локсапин	2	2	2	2
НИЗКАЯ	Хлорпромазин	4	2	3	4
	Тиоридазин	4	1	4	4

1 — низкий (эффект), 4 — высокий.

Опишите побочные эффекты типичных антипсихотических средств.

ЦНС: седативный эффект (выражен у фенотиозинов).

Эндокринные нарушения: галактория, аменорея и бесплодие, вероятно, из-за блокады D_2-рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы.

Антихолинергические эффекты: сухость во рту, запоры, задержка мочи и нарушение зрения (паралич аккомодации).

Антиадренергические эффекты: головокружение и ортостатическая гипотензия вследствие α-адреноблокирующего действия. Фенотиазины могут вызывать половую дисфункцию.

Экстрапирамидные расстройства: акатизия, паркинсонизм (брадикинезия, ригидность, тремор), острая дистония, злокачественный нейролептический синдром и поздняя дискинезия.

Что такое поздняя дискинезия?

Поздняя дискинезия — это синдром, который возникает после длительной терапии антипсихотическими средствами (от 4 мес до 1 года). Заболевание характеризуется ритмическими непроизвольными движениями языка, губ и челюсти. Проявляется в виде сморщивания рта или жевательных движений.

Обратима ли поздняя дискинезия?

Методов лечения поздней дискинезии не существует. При отмене антипсихотических средств симптомы могут стихать, однако в большинстве случаев этот синдром необратим. Антихолинергические препараты усугубляют течение поздней дискинезии.

Что такое острая дистоническая реакция?

Длительный спазм мускулатуры языка, шеи и лица.

Назовите методы лечения острой дистонической реакции.

Пациентам назначают дифенгидрамин или проводят инъекции бензтропина®.

Что такое злокачественный нейролептический синдром?

У пациентов, длительно принимающих нейролептики, отмечают ригидность мышц, изменение психического статуса, аритмии, гипертензию и угрожающую жизни гиперпирексию (крайне высокую температуру).

Назовите методы лечения злокачественного нейролептического синдрома.

Это заболевание лечат дантроленом®.

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Назовите шесть препаратов из группы атипичных антипсихотических средств.

- Клозапин.
- Рисперидон.
- Оланзапин.
- Арипипразол.
- Кветиапин.
- Зипрасидон.

Почему эти препараты называют атипичными?

Терапевтический эффект этих препаратов обусловлен не только блокадой дофаминовых рецепторов, но и блокадой серотониновых (5-HT_2) рецепторов. Данные препараты редко вызывают экстрапирамидные нарушения.

Являются ли эти препараты более эффективными, чем типичные антипсихотические средства?

Большинство врачей отдают предпочтение атипичным антипсихотическим средствам ввиду меньшего риска возникновения побочных эффектов.

Опишите механизм действия клозапина.

Данный препарат является производным дибензодиазепина. Он отличается от типичных антипсихотических средств способностью блокировать серотониновые (5-HT_2) рецепторы.

Назовите показания к применению препарата.

Клозапин эффективен при лечении форм шизофрении, устойчивых к лечению другими нейролептиками. Препарат особенно эффективен при шизофрении, протекающей с негативной симптоматикой (угнетённое настроение, замкнутость).

Укажите побочные эффекты препарата.

Клозапин реже вызывает экстрапирамидные нарушения, чем типичные антипсихотические средства. Препарат также может вызывать судороги и в 1–2% случаев — спровоцировать агранулоцитоз. Пациентам, принимающим клозапин, необходимо еженедельно сдавать анализы крови. Также препарат может привести к артериальной гипертензии.

Опишите механизм действия рисперидона.

Рисперидон — производное бензиоксазола, имеет высокое сродство к 5-HT_2-рецепторам. Он также обладает антидофаминергической активностью (блокирует D_2-рецепторы). Однако рисперидон не проявляет холиноблокирующего действия и может вызывать экстрапирамидные расстройства. Препарат эффективен при позитивных и негативных симптомах шизофрении. Известно, что он также удлиняет интервал $Q–T$.

Опишите механизм действия оланзапина.

Оланзапин блокирует дофаминовые и серотониновые рецепторы. Препарат эффективен при позитивных и негативных симптомах шизофрении, депрессии, обладает антихолинергическим действием, способен вызывать ортостатическую гипотензию. На фоне приёма препарата наблюдается существенное увеличение массы тела.

Опишите механизм действия арипипразола, кветиапина и зипрасидона.

Данные препараты — новейшие атипичные антипсихотические средства. При их применении отмечается низкий риск возникновения экстрапирамидных расстройств. Арипипразол — частичный агонист D_2-рецепторов.

13 Средства для лечения депрессий и маний

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Дайте определение депрессии.

Депрессия — аффективный синдром, характеризующийся печалью, потерей интереса к жизни, бессонницей, изменением аппетита и низкой самооценкой.

Какое отношение имеет теория биогенных аминов к депрессии?

Депрессия возникает из-за дефицита норэпинефрина, серотонина и дофамина в синапсах ЦНС.

Перечислите основные группы антидепрессантов.

- Трициклические.
- Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина.
- Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).
- Гетероциклические соединения (атипичные антидепрессанты).

Назовите препараты первого ряда для лечения депрессии.

Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Гетероциклические соединения.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Приведите несколько примеров трициклических антидепрессантов.

Трициклические антидепрессанты с третичным амином

- Амитриптилин.
- Имипрамин.
- Доксепин®.
- Кломипрамин.
- Тримипрамин®.

Вторичные амины

- Амоксапин℞.
- Мапротилин.
- Протриптилин℞.
- Десипрамин℞.
- Нортриптилин®.

Назовите различия между трициклическими антидепрессантами с третичными и вторичными аминами.

Трициклические антидепрессанты со вторичным амином почти не вызывают седативного эффекта, артериальной гипотензии и антихолинергических эффектов. Однако провоцируют развитие психоза.

Опишите механизм действия всех трициклических антидепрессантов.

Препараты увеличивают уровень норэпинефрина и серотонина в синаптической щели, блокируя обратный захват медиаторов. Они также блокируют гистаминовые, холинергические и α-адренорецепторы, что обусловливает побочные эффекты препаратов. Эффективность препаратов можно объяснить вызываемым ими эффектом down-регуляции моноаминергических рецепторов.

Оказывают ли влияние препараты на настроение здоровых людей?

Не оказывают, так как не обладают свойствами стимуляторов ЦНС.

Назовите показания к применению трициклических антидепрессантов.

- Эмоциональные расстройства (в основном депрессии).
- Панические атаки.
- Тревога.
- Посттравматический стресс.
- Невроз навязчивых состояний (кломипрамин).
- Болевой синдром.
- Энурез у детей. Имипрамин вызывает сокращение внутреннего сфинктера мочевого пузыря.

Укажите пути введения трициклических антидепрессантов.

Препараты хорошо всасываются при приёме внутрь и легко проникают в ЦНС.

Опишите особенности фармакокинетики трициклических антидепрессантов.

Пресистемный метаболизм происходит в печени (конъюгация с глюкуроновой кислотой), затем препараты выводятся через почки.

Назовите наиболее эффективный препарат из группы трициклических антидепрессантов.

Все препараты одинаково эффективны.

Когда врачу следует ожидать изменения настроения у пациента?

Несмотря на то что механизм обратного захвата ингибируется почти сразу, может потребоваться от 2 до 8 нед для появления эффектов антидепрессантов. Механизм действия трициклических антидепрессантов до конца не изучен.

Назовите побочные и токсические эффекты трициклических антидепрессантов.

Антихолинергические побочные эффекты: нарушение зрения, мидриаз, сухая и горячая кожа, запор, спутанность сознания (особенно в старческом возрасте), задержка мочеиспускания.

Назовите побочные и токсические эффекты трициклических антидепрессантов.

Вегетативные эффекты: ортостатическая гипотензия (вследствие адреноблокирующего действия), рефлекторная тахикардия, увеличение комплекса *QRS*, аритмия.

Увеличение массы тела.

Седативный эффект как следствие блокады гистаминовых рецепторов.

Возможно ли совместное использование трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО для увеличения эффекта лечения?

Нет! Такая комбинация может привести к судорогам и коме.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

Приведите несколько примеров антидепрессантов данной группы.

- Флуоксетин.
- Сертралин.
- Пароксетин.
- Флувоксамин.
- Циталопрам.
- Эсциталопрам.

Опишите механизм действия препаратов.

Ингибируют обратный захват серотонина, не влияя на обмен норэпинефрина, мускариновые, гистаминовые или α-адренорецепторы.

Назовите наиболее эффективный из вышеперечисленных препаратов.

Не существует препарата с одинаковой эффективностью у всех пациентов.

Назовите показания к применению препаратов.

Основное показание к применению данных препаратов — депрессия. Они также используются для лечения синдрома навязчивых состояний (флувоксамин) и тревожных расстройств.

Назовите пути введения препаратов.

Внутрь.

Назовите особенности фармакокинетики препаратов.

Метаболизм препаратов происходит при действии системы цитохрома P450. Флуоксетин и пароксетин — ингибиторы цитохрома P450. Следовательно, возможно увеличение содержания в плазме другого препарата, метаболизируемого системой цитохрома P450, что может привести к опасным осложнениям.

Назовите побочные эффекты препаратов данной группы.

В основном селективные ингибиторы обратного захвата серотонина имеют меньше побочных эффектов (блокада холинергических, гистаминовых, α-адренорецепторов), чем другие антидепрессанты. Среди них:

- тошнота;
- диарея;
- повышенная возбудимость;
- нарушение сна;
- сексуальная дисфункция (импотенция и сниженное либидо).

Перечислите противопоказания к применению препаратов.

Препараты противопоказаны при комбинированной терапии с ингибиторами МАО: такое сочетание может привести к серотониновому синдрому, характеризующемуся гипертермией, мышечной ригидностью, миоклоническими судорогами и быстрым изменением психического состояния.

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Что такое моноаминоксидаза (МАО)?

МАО — митохондриальный фермент, участвующий в метаболизме катехоламиновых нейромедиаторов.

Укажите органы с наибольшим содержанием фермента.

Печень, желудочно-кишечный тракт и ЦНС.

Назовите четыре препарата данной группы.

- Транилципромин[р].
- Фенелзин[р].
- Изокарбоксазид[р].
- Селегилин.

Опишите механизм действия ингибиторов МАО.

Существет две изоформы МАО: МАО-А и МАО-В.

В нейроне МАО-А отвечает за инактивацию серотонина или норэпинефрина, поступающих из депонирующих везикул. Когда фермент МАО-А неактивен, эти нейромедиаторы накапливаются в везикулах и высвобождаются в синапс.

МАО-В отвечает за метаболизм дофамина и действует аналогичным образом. Большинство препаратов блокирует обе изоформы фермента неизбирательно. Исключением является селегилин, избирательно ингибирущий МАО-В.

Назовите показания к применению ингибиторов МАО.

Лечение атипичной депрессии (с фобией или психотическими признаками). На сегодняшний день чаще всего используют другие виды антидепрессантов, имеющих менее выраженные побочные эффекты.

Опишите фармакокинетические свойства ингибиторов МАО.

Ингибиторы МАО при приёме внутрь хорошо всасываются, метаболизируются в печени путём ацетилирования (период полужизни — 2–3 ч). Для достижения постоянной концентрации препаратов в плазме крови требуется от 2 до 4 нед.

Назовите побочные эффекты препаратов.

- Гипертонический криз, если пациент употребляет в пищу продукты с высоким содержанием тирамина, инактивируемого МАО. При повышенном содержании тирамин вызывает высвобождение катехоламинов из депонирующих везикул и повышает артериальное давление. Гипертонический криз также может произойти при совместном введении ингибиторов МАО и меперидина℞.
- Ортостатическая гипотензия.
- Возбуждение, эпилептический припадок.
- Сухость во рту, нарушение зрения.
- Увеличение массы тела.

Назовите противопоказания к назначению ингибиторов МАО.

Ингибиторы МАО не следует принимать совместно с ингибиторами обратного захвата серотонина и агонистами β-адренорецепторов.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (АТИПИЧНЫЕ)

Дайте определение гетероциклическим антидепрессантам.

Эта группа антидепрессантов также известна как атипичные, так как они отличаются по структуре и направленности действия. Гетероциклические, или атипичные, антидепрессанты подразделяют на препараты II и III поколений.

Приведите два примера гетероциклических антидепрессантов II поколения.

- Тразодон.
- Бупропион℞.

Тразодон

Опишите препарат.

Антидепрессант по структуре напоминает производное бензодиазепина — альпразолам, но у тразодона более выражен эффект ингибирования обратного нейронального захвата серотонина.

Назовите показания к применению тразодона.

Депрессия. Препарат особенно эффективен при нарушениях сна.

Где происходит метаболизм препарата?

В печени (выделяется почками).

Опишите побочные эффекты препарата.

- Седативный эффект.
- Ортостатическая гипотензия.
- Тошнота.
- Головная боль и головокружение.
- Возбуждение.
- Редко приапизм.

Бупропион℞

Опишите механизм действия препарата.

Механизм действия не до конца изучен, но полагают, что препарат действует на дофаминергическую и норадренергическую системы.

Назовите показания к применению препарата.

Депрессия, лечение никотиновой зависимости.

Назовите побочные эффекты бупропиона℞.

- Головная боль.
- Тошнота.
- Сухость во рту.
- Тахикардия.
- Тревога.

Назовите преимущества лечения бупропионом℞.

Отсутствие побочных эффектов, связанных с сексуальной дисфункцией (подобные побочные эффекты характерны для всех ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина).

Назовите гетероциклические антидепрессанты, относящиеся к препаратам третьего поколения.

- Венлафаксин.
- Нефазодон℞.
- Миртазапин.

Опишите механизм действия препаратов.

Венлафаксин и нефазодон℞ ингибируют обратный нейрональный захват и серотонина, и норэпинефрина.

Миртазапин — блокатор пресинаптических α_2-адренорецепторов, участвующих в регуляции обмена медиатора по механизму отбратной связи. Миртазапин также ингибирует $5HT_{2,3}$-рецепторы.

Опишите побочные эффекты препаратов.

Венлафаксин: тошнота, тревога, стойкое увеличение артериального давления, головные боли.

Нефазодон℞: сухость во рту, тошнота, седативный эффект, нарушения функций печени.

Опишите побочные эффекты препаратов.

Миртазапин: седативный эффект, увеличение массы тела и увеличение сывороточного холестерина.

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАНИАКАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Что такое мания?

Мания — это состояние, характеризующееся приподнятым настроением с грандиозными идеями, речевым возбуждением, полётом идей, нарушением сна и повышенной активностью.

При каких заболеваниях наблюдают манию?

Аффективные расстройства, такие как маниакально-депрессивный психоз.

Назовите несколько препаратов, применяемых для лечения маниакальных состояний.

Соли лития — препараты выбора.

Противосудорожные препараты (вальпроевая кислота и карбамазепин) — см. гл. 14.

СОЛИ ЛИТИЯ

Расскажите о препарате.

Литий — лёгкий щелочной металл, используемый в виде карбонатов (солей лития), медленно высвобождающихся форм и препаратов с контролируемым высвобождением.

Опишите механизм действия препарата.

Механизм действия до конца не изучен, предполагают, что литий блокирует фермент инозитол-1-фосфатазу, действующий на нейромедиаторы.

Назовите показания к применению препарата.

Лечение биполярных заболеваний с маниакальными и депрессивными приступами.

Укажите другие показания к применению.

Препарат также используют в комплексном лечении глубоких депрессий и шизофрении.

Назовите фармакокинетические свойства препарата.

Препарат хорошо всасывается при приёме внутрь и выводится с мочой.

Перечислите противопоказания к назначению препарата.

Беременность — оказывает тератогенное действие.

Назовите побочные эффекты препарата.

- При острой интоксикации — тремор конечностей, атаксия, судороги, спутанное сознание и кома.
- Несахарный диабет.
- Увеличение массы тела, тошнота, диарея.
- Дисфункция щитовидной железы (необходим контроль содержания тиреотропина, препарат вызывает гипотиреоидизм).

Назовите побочные эффекты препарата.

- Уменьшение зубца *T* на ЭКГ.
- Лейкоцитоз.

Какие вещества влияют на содержание препаратов лития в плазме?

- При избыточном употреблении натрия уровень лития снижается.
- Тиазидные диуретики увеличивают содержание препарата в плазме крови.

Приведите схему лечения отравления солями лития.

При передозировке назначают диуретики. Нельзя применять тиазидные диуретики, так как они увеличивают содержание препарата в плазме крови. Используют гидрокарбонат натрия или диализ, если необходимо.

14 Противосудорожные средства

Что вызывает судорожный припадок?

Патологическая, синхронизированная деполяризация нейронов в ЦНС.

Назовите пять основных причин, приводящих к эпилептическим припадкам.

- Неясного происхождения (идиопатическая эпилепсия).
- Инфекционные поражения ЦНС.
- Лихорадка.
- Метаболические нарушения.
- Черепно-мозговая травма.

Перечислите формы эпилепсии.

- Парциальные (простые и сложные) судорожные припадки.
- Генерализованные тонико-клонические судороги (*grand mal*).
- Эпилептический статус.
- Абсансы (малые припадки, *petit mal*).
- Фебрильные судороги.
- Миоклонические судороги.

Что такое парциальный (фокальный) судорожный припадок?

Судорожный припадок, при котором патологические разряды возникают в ограниченной области мозга. Существуют два вида парциальных судорожных припадков: простые и сложные.

Опишите простые парциальные судорожные припадки.

Простые парциальные судорожные припадки включают местные неврологические симптомы, чувствительные (слуховые или зрительные галлюцинации), двигательные или психомоторные. Сознание сохранено.

Что происходит при сложных парциальных судорожных припадках?

Первоначальный очаг аномального возбуждения распространяется, у пациента возникают потеря сознания и спутанность сознания после припадка. Симптомы могут включать координированную двигательную активность, нарушения мышления и галлюцинации.

Где располагается очаг парциальных судорог?

Чаще первоначальный очаг расположен в височной доле.

Какой отдел головного мозга вовлекается в генерализованные тонико-клонические судороги (большие судорожные припадки — *grand mal*)?

Вся кора головного мозга.

Назовите и опишите основные фазы большого судорожного припадка.

Тоническая фаза — потеря сознания, ригидность мышц, недержание мочи и непроизвольная дефекация.

Клоническая фаза — подёргивание всего тела.

Могут ли парциальные судорожные припадки прогрессировать в большие судорожные припадки?

Да. Такое явление обозначают как большие судорожные припадки со вторичной генерализацией.

Что такое эпилептический статус?

Непрерывные судороги, без периодов возвращения сознания. В этом состоянии больной нуждается в неотложной медицинской помощи.

Назовите характерные признаки абсанса (малого эпилептического припадка — *petit mal*).

Эта форма эпилепсии обычно наблюдается у детей от 2 до 12 лет.

Малые судорожные припадки проявляются кратковременной (несколько секунд) потерей сознания. Ребёнок останавливается и пристально смотрит вдаль, не отрывая глаз, иногда на лице больного отмечают мышечные подёргивания. После приступа ребёнок очень редко осознаёт произошедшее.

Опишите фебрильные судороги.

- Возникают у детей.
- Длятся обычно менее 10 мин.
- У ребёнка отмечают лихорадку, но нет других причин для развития судорог.

Опишите миоклонические судороги.

- Проявляются внезапными кратковременными клоническими судорогами, как локальными (отдельных групп мышц), так и генерализованными.
- Возникают в любом возрасте.
- Обусловлены редкими наследственными нейродегенеративными заболеваниями.

Дайте определение эпилепсии.

Эпилепсия — хроническое заболевание, характеризующееся повторяющимися припадками с временной потерей сознания.

Приведите данные о заболеваемости населения эпилепсией.

Около 1%.

Назовите препараты, используемые для лечения судорожных припадков.

- Фенитоин.
- Карбамазепин/окскарбазепин.
- Фенобарбитал.
- Примидон.
- Вальпроевая кислота.
- Топирамат.
- Этосуксимид.
- Бензодиазепины.
- Тиагабин[Р].
- Вигабатрин[Р].
- Габапентин.
- Ламотриджин.
- Зонизамид[Р] (рис. 14-1).

ФЕНИТОИН

Назовите показания к применению фенитоина.

Фенитоин эффективен при клонико-тонических судорогах и парциальных судорожных припадках, но неэффективен при малых судорожных припадках. Он также применяется при эпилептическом статусе после предварительного введения диазепама.

Опишите механизм действия препарата.

Фенитоин связывается с натриевыми каналами и препятствует их открытию.

Опишите особенности фармакокинетики данного препарата.

- При приёме внутрь всасывается медленно.
- Фенитоин в печени подвергается гидроксилированию системой цитохрома P450. При высоких дозах гидроксилирующая система насыщается, поэтому возможны побочные эффекты.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Гиперпластический гингивит.
- Диплопия (двоение в глазах), нистагм (непроизвольные движения глазных яблок).
- Мегалобластная анемия — следствие нарушения метаболизма фолиевой кислоты.
- Гирсутизм.
- Ослабление глубоких сухожильных рефлексов.
- Угнетение ЦНС.
- Эндокринные нарушения: несахарный диабет, гипергликемия, глюкозурия, остеомаляция.

Рис. 14–1. Терапевтические показания к назначению противосудорожных препаратов. [Изменено и адаптировано с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*, 3rd ed. — Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — P. 172.]

Назовите три препарата, увеличивающих концентрацию фенитоина в плазме крови.

- Хлорамфеникол.
- Изониазид.
- Циметидин.

Назовите лекарственный препарат, способствующий снижению концентрации фенитоина в плазме крови.

Карбамазепин.

Обладает ли фенитоин тератогенными свойствами?

Да. Препарат вызывает формирование гидантоинового синдрома плода (нарушение внутриутробного развития). Отмечают врождённые дефекты лица (волчья пасть), пороки сердца.

КАРБАМАЗЕПИН/ОКСКАРБАЗЕПИН

Назовите показания к применению карбамазепина.

Карбамазепин — препарат выбора при парциальных и тонико-клонических судорогах, невралгии тройничного нерва.

Опишите механизм действия карбамазепина.

Он продлевает неактивное состояние натриевых каналов.

Опишите особенности фармакокинетики карбамазепина.

При приёме внутрь всасывается медленно, метаболизируется системой цитохрома P450.

Какие лекарственные препараты ингибируют метаболизм карбамазепина?

- Эритромицин.
- Изониазид.
- Пропоксифен[Р].
- Верапамил.
- Циметидин.

Назовите побочные эффекты карбамазепина.

- Острая интоксикация может привести к угнетению дыхания, развитию ступора или к коме.
- Выраженное токсическое действие на печень. У пациентов во время лечения препаратом необходимо следить за функцией печени.
- Апластическая анемия.
- Агранулоцитоз.
- Пациенты часто жалуются на сонливость, атаксию, нистагм, тошноту и рвоту.

Назовите отличия окскарбазепина от карбамазепина.

Химическая структура окскарбазепина обусловливает меньшее число побочных эффектов. Окскарбазепин не индуцирует цитохром P450 в той же степени, что и карбамазепин. Однако механизм действия и противоэпилептическая активность у окскарбазепина такие же, как и у карбамазепина.

ФЕНОБАРБИТАЛ

К какому классу препаратов относится фенобарбитал?

Барбитураты.

Приведите механизм действия препарата.

Потенциирование ГАМК-опосредованного синаптического торможения. Механизм действия не изучен до конца, однако предполагают, что препарат увеличивает время открытия хлорных каналов.

Назовите показания к применению фенобарбитала.

- Препарат выбора при фебрильных судорогах, больших судорожных припадках у детей.
- Препарат эффективен при парциальных и тонико-клонических судорогах, однако седативный эффект ограничивает его применение.

Опишите фармакокинетические особенности фенобарбитала.

При приёме внутрь препарат хорошо всасывается, 75% метаболизируется в печени. Фенобарбитал является мощным индуктором системы цитохром Р450. Промежуточные продукты метаболизма выделяются с мочой.

Назовите побочные эффекты фенобарбитала.

- Седативный эффект.
- Нистагм.
- Психоз.
- Аллергические реакции — синдром Стивенса–Джонсона.

ПРИМИДОН

Назовите препарат, сходный с примидоном по структуре.

Фенобарбитал.

Назовите показания к применению примидона.

Парциальные судорожные припадки (простые и сложные) и генерализованные тонико-клонические судороги.

Опишите метаболизм препарата.

В печени примидон превращается в фенилэтилмалонамид (ФЭМА) и фенобарбитал.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Седативный эффект.
- Атаксия.
- Тошнота, рвота.
- Сонливость.

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

Назовите показания к применению данного препарата.

Вальпроевая кислота — наиболее эффективный препарат при миоклонических судорожных припадках. Препарат также применяется при малых судорожных припадках.

Опишите механизм действия препарата.

Препарат препятствует открытию натриевых каналов. Вальпроевая кислота также способна увеличивать концентрацию ГАМК в головном мозге.

Назовите способы введения препарата.

Вальпроевая кислота хорошо всасывается при приёме внутрь. После поступления в кровь 90% препарата связывается с белками плазмы.

Опишите метаболизм вальпроевой кислоты.

Препарат метаболизируется в печени с помощью системы цитохром P450. Однако не воздействует на ферменты данной системы, как воздействуют карбамазепин и фенитоин.

Приблизительно 3% препарата выводится в неизменённом виде.

Блокирует ли вальпроевая кислота метаболизм других ЛС?

Да. Вальпроевая кислота может увеличивать содержание в плазме крови таких веществ, как фенобарбитал или фенитоин.

Назовите побочные эффекты, наблюдаемые при введении вальпроевой кислоты.

- Гепатотоксичность. Этот препарат может вызывать фульминантный гепатит со смертельным исходом. Следовательно, необходим контроль функции печени.
- Расстройство функций желудочно-кишечного тракта, тошнота и рвота.
- Седативный эффект.
- Тремор конечностей.

Можно ли применять вальпроевую кислоту во время беременности?

Нет! При приёме препарата в I триместре беременности высока вероятность нарушения развития нервной системы плода.

ТОПИРАМАТ

Опишите механизм действия препарата.

Топирамат имеет несколько механизмов действия. Он блокирует глутаматные рецепторы и натриевые каналы, а также усиливает действие ГАМК.

Укажите показания к назначению топирамата.

Как вспомогательное средство при парциальных или генерализованных тонико-клонических судорогах.

Назовите побочные эффекты препарата.

Усталость, атаксия и головокружение. Возможно развитие мочекаменной болезни. Беременным не следует принимать топирамат из-за тератогенного действия.

ЭТОСУКСИМИД

Назовите показания к применению этосуксимида.

Этосуксимид — препарат выбора при малых судорожных припадках.

Опишите механизм действия препарата.

Этосуксимид ингибирует поступление кальция через Т-каналы таламических нейронов.

Опишите фармакокинетику препарата.

Препарат хорошо всасывается при приёме внутрь. Большая часть препарата метаболизируется в печени системой цитохром Р450. Он не вызывает индукцию ферментов системы Р450.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Головокружение.
- Беспокойство.
- Расстройство функций желудочно-кишечного тракта.
- Спутанность сознания.
- Лейкопения, апластическая анемия, у наиболее чувствительных пациентов может развиться тромбоцитопения.
- Могут наблюдаться кожные реакции, такие как синдром Стивенса–Джонсона.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Для дополнительной информации о бензодиазепинах см. гл. 11.

Назовите три препарата из группы бензодиазепинов, используемых для лечения эпилепсий.

- Диазепам.
- Клоназепам.
- Клоразепат®.

Назовите показания к применению препаратов.

Диазепам применяют для купирования эпилептического статуса (вводят внутривенно). Клоназепам может использоваться при миоклонических судорогах или малых судорожных припадках у детей. Клоразепат® используют при парциальных судорожных припадках в комплексе с другими препаратами.

Назовите побочные эффекты бензодиазепинов.

- Головокружение.
- Угнетение дыхания.
- Сердечная недостаточность.

ТИАГАБИН

Назовите показания к применению препарата.

Препарат используют при парциальных судорожных припадках.

Опишите механизм действия препарата.

Блокируя обратный нейрональный захват ГАМК, препарат увеличивает концентрацию ГАМК в синапсе.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Головокружение.
- Расстройство функций желудочно-кишечного тракта.
- Тремор конечностей.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

Опишите механизм действия препарата.

Механизм действия до конца не изучен. Отсутствуют данные о действии препарата на потенциалзависимые каналы или ГАМК-рецепторы.

Укажите показания к применению.

В качестве вспомогательного средства при парциальных судорожных припадках. Препарат не взаимодействует с другими противоэпилептическими средствами, поэтому пригоден для комбинированной терапии.

Назовите побочные эффекты препарата.

Самые распространённые побочные эффекты — бессонница, астения и головокружение.

ГАБАПЕНТИН

Основные показания к применению.

Габапентин применяют при парциальных судорожных припадках. Препарат используется у взрослых при комбинированной терапии с другими противоэпилептическими средствами. Было обнаружено, что он также эффективен при нейропатических болях.

Опишите механизм действия препарата.

Габапентин способствует высвобождению ГАМК.

Опишите метаболизм препарата.

Препарат выделяется в неизменённом виде с мочой.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Атаксия.
- Сонливость.
- Головные боли.

ЛАМОТРИДЖИН

Назовите показания к применению ламотриджина.

Он используется при парциальных судорожных припадках, генерализованных тонико-клонических судорогах и малых эпилептических припадках.

Опишите механизм действия препарата.

Ламотриджин блокирует очаг непрерывного повторного возбуждения благодаря блокаде потенциалзависимых натриевых каналов.

Назовите органы, где происходит метаболизм препарата.

Ламотриджин метаболизируется в печени.

Назовите побочные эффекты ламотриджина.

- Головокружение.
- Нарушение аккомодации.
- Редко — опасные для жизни заболевания кожи, такие как синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Сравните побочные эффекты ламотриджина и зонизамида℗.

Зонизамид℗ может также вызывать появление камней в почках.

ЗОНИЗАМИД℗

Опишите механизм действия препарата.

Он блокирует потенциалзависимые натриевые каналы и кальциевые каналы Т-типа.

Приведите показания к назначению зонизамида℗.

Как вспомогательный препарат при парциальных судорожных припадках и генерализованных судорогах.

Приведите побочные эффекты препарата.

Самые распространённые: сонливость, атаксия и головные боли. Редко встречаются камни в почках.

15 Средства, применяемые при нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Что такое болезнь Паркинсона?

Болезнь Паркинсона — заболевание, при котором происходит нарушение движений, характеризующееся следующими основными симптомами:

- тремором в покое;
- мышечной ригидностью;
- брадикинезией;
- атипичной позой и походкой.

Опишите патофизиологические основы заболевания.

Заболевание возникает из-за дефицита дофамина в нигростриарной области (рис. 15-1), что приводит к нарушению баланса между холинергической и дофаминергической системами в стриатуме и базальных ганглиях.

Назовите варианты фармакотерапии.

- Агонисты дофаминовых рецепторов — леводопа/карбидопа, бромокриптин, перголид®, прамипексол, ропинирол®.
- Ингибиторы МАО — селегилин.
- Амантадин.
- М-холиноблокаторы.
- Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) — энтакапон®, талкапон®.

Возможно ли вылечить заболевание данными средствами?

Нет. Фармакологическая терапия может лишь на время облегчить симптомы заболевания; препараты не способны остановить патологический процесс.

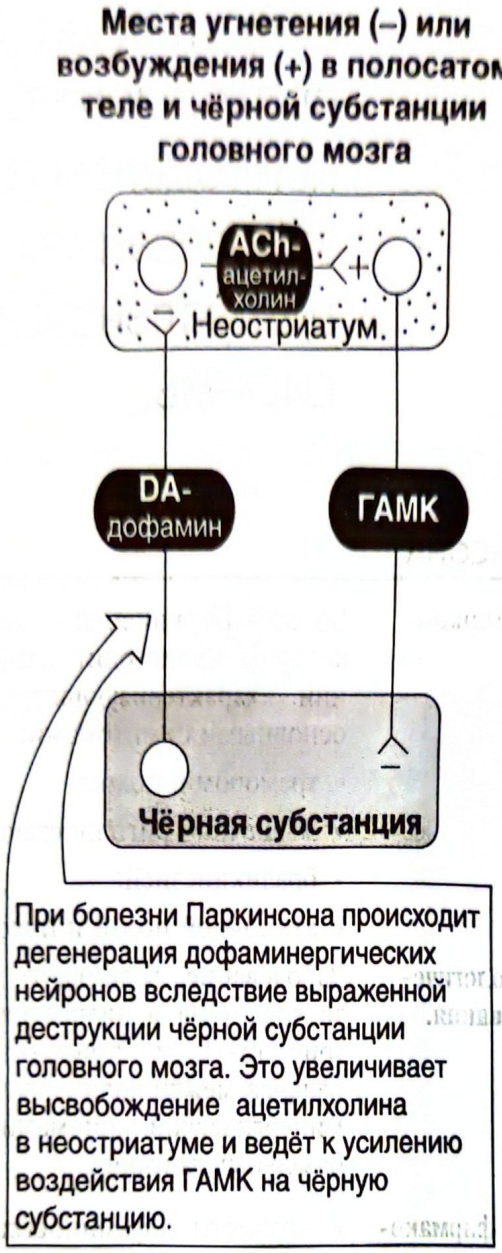


Рис. 15–1. Результаты гибели дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона. DA – дофамин; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ACh – ацетилхолин. [Публикуется с изменениями с разрешения Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. – 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 84.]

Назовите основной принцип лечения.

Основная цель лечения — восстановление баланса между дофаминергическим и холинергическим влиянием в головном мозге. Это может быть осуществлено двумя путями: увеличением содержания дофамина в нигростриарной системе, снижением эффективности ацетилхолина в стриатуме.

ЛЕВОДОПА

Опишите препарат.

Это метаболический предшественник дофамина и препарат первого ряда для лечения болезни Паркинсона.

Назовите преимущество использования предшественника дофамина.

Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер. В то же время леводопа поступает в головной мозг и в базальных ганглиях превращается в дофамин.

Укажите недостаток использования леводопы в качестве средства монотерапии.

Требуются высокие дозы леводопы, так как препарат декарбоксилируется в периферических тканях в дофамин. Леводопа обычно используется в комбинации с другим препаратом, таким как карбидопа.

Опишите фармакокинетику леводопы.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Однако, если леводопа принимается с пищей, богатой белками, транспорт через гематоэнцефалический барьер затрудняется из-за конкуренции с незаряженными аминокислотами.

Что означает феномен «включения-выключения»?

Так как леводопа имеет очень короткий период полуэлиминации, уровень препарата в плазме крови может быстро снизиться, что приводит к возникновению внезапной неподвижности, тремора и судорог. Подобные быстровозникающие изменения после приёма препарата называют феноменом «включения-выключения».

С какими препаратами не следует принимать леводопу?

Неселективными ингибиторами МАО — такая комбинация может привести к накоплению дофамина в периферических тканях, вызывая опасный для жизни гипертонический криз.

Пиридоксином — препаратом, снижающим эффективность леводопы в связи с увеличением его распределения в периферических тканях.

Антипсихотическими средствами — препараты блокируют дофаминовые рецепторы и могут вызывать симптомы, подобные паркинсонизму.

Назовите побочные эффекты леводопы.

Тошнота, рвота, аритмии и постуральная (ортостатическая) гипотензия — из-за превращения леводопы в дофамин в периферических тканях.

Дискинезия, галлюцинации, беспокойство и спутанность сознания — за счёт гиперстимуляции дофаминовых рецепторов центральной нервной системы.

КАРБИДОПА

Опишите препарат.

Ингибитор периферической дофадекарбоксилазы, не проникающий через гематоэнцефалический барьер.

Приведите показания к применению препарата.

При одновременном введении леводопы и карбидопы уменьшается превращение леводопы в дофамин в периферических тканях. Таким образом увеличивается количество леводопы, поступающей в ЦНС. Добавление карбидопы позволяет уменьшить количество леводопы, необходимое для терапии, а также снизить периферические побочные эффекты леводопы, такие как тошнота и рвота.

Какова эффективность лечения комплексным препаратом леводопа/карбидопа?

У 2/3 людей наблюдали уменьшение некоторых симптомов (брадикинезия) в первые 2 года лечения. Эффективность лечения снижается при прогрессировании болезни, поскольку для действия леводопы необходимо наличие неповреждённых дофаминергических нейронов.

БРОМОКРИПТИН

Что представляет собой препарат?

Бромокриптин — производное эрготамина, он действует как агонист дофаминовых D_2-рецепторов.

Назовите показания к применению препарата.

Бромокриптин применяют совместно с леводопой. Это позволяет снизить поддерживающую дозу леводопы и уменьшить частоту побочных эффектов, связанных с длительным применением леводопы. Бромокриптин оказывает слабый противопаркинсонический эффект, когда применяется один; однако, когда вводится совместно с леводопой, он помогает ослабить ригидность и тремор.

Помимо использования бромокриптина для терапии болезни Паркинсона, он является препаратом выбора при гиперпролактинемии.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Галлюцинации и бред наблюдаются чаще при использовании бромокриптина, чем леводопы.
- Тошнота и рвота.
- Аритмии сердца, постуральная гипотензия.
- Эритромелалгия (болезнь Митчелла) — ограниченный болезненный отёк и покраснение кожи ног и рук.

ПЕРГОЛИД®

Назовите механизм действия перголида®.

Как и бромокриптин, препарат — производное эрготамина, агонист $D_{1,2}$-рецепторов.

Какую роль играет препарат в лечении болезни Паркинсона?

Чаще всего применяется в комбинации с леводопой и холиноблокаторами.

Назовите побочные эффекты препарата.

Спутанность сознания.

Галлюцинации.

Ортостатическая гипотензия.

Инфекции мочевыводящих путей.

ПРАМИПЕКСОЛ И РОПИНИРОЛ℗

Опишите механизм действия этих препаратов.

Агонисты дофаминовых D_2-рецепторов, могут применяться и как препараты первого ряда, и как вспомогательные средства совместно с леводопой.

В чём отличие данных препаратов от бромокриптина и перголида®?

В отличие от бромокриптина и перголида®, препараты могут быстро создавать терапевтический уровень препарата и вызывают менее выраженные побочные эффекты.

На какие побочные эффекты препаратов следует обратить внимание?

У пациентов, принимающих эти препараты, в ряде случаев наблюдают дискинезию, нарушение сна или сонливость, головокружение и ортостатическую гипотензию.

Опишите пути выведения данных ЛС.

Оба препарата выводятся почками. Ропинирол℗ более интенсивно метаболизируется, чем прамипексол.

СЕЛЕГИЛИН

Опишите механизм действия препарата.

Селегилин селективно ингибирует МАО-В, которая метаболизирует дофамин. При введении высокой дозы селегилин действует и на МАО-А.

Назовите показания к применению препарата.

Селегилин увеличивает уровень дофамина в головном мозге, снижая его метаболизм в периферических тканях. Эффекты леводопы более выражены при применении препарата совместно с селегилином; при этом селегилин, введённый в высоких дозах, может применяться для лечения гипертонических кризов.

АМАНТАДИН

К какому классу препаратов относят амантадин?

Амантадин — противовирусное средство, используемое для лечения гриппа.

Опишите механизм действия амантадина.

Точный механизм действия до конца не изучен. Полагают, что амантадин либо увеличивает высвобождение дофамина из неповреждённых нейронов чёрной субстанции, либо ингибирует обратный нейрональный захват дофамина в синапсе.

Назовите показания к применению препарата.

Брадикинезия, тремор и ригидность.

Укажите побочные эффекты амантадина.

- Беспокойство, возбуждённое состояние, спутанность сознания.
- Ортостатическая гипотензия.
- Периферические отёки.
- *Livedo reticularis.*

АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Назовите три препарата данной группы.

- Бензтропин℞.
- Бипериден.
- Тригексифенидил.

Укажите причину применения данных ЛС.

Препараты снижают высвобождение ацетилхолина из стриатума (см. рис. 15-1). Это другой способ восстановления баланса между дофамином и ацетилхолином в чёрной субстанции.

Укажите терапевтическую эффективность этих препаратов.

Холиноблокаторы значительно менее эффективны, чем леводопа. Эти препараты чаще всего применяют для комплексного лечения болезни Паркинсона. Препараты уменьшают тремор, ригидность, брадикинезию и акинезию, вторичные симптомы (слюнотечение).

Укажите побочные эффекты препаратов.

- Седативный эффект.
- Задержка мочеиспускания.
- Сухость во рту.
- Запор.
- Спутанность сознания.

ИНГИБИТОРЫ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ (КОМТ)

ЭНТАКАПОН И ТОЛКАПОН

Опишите механизм действия препаратов.

Оба препарата ингибируют КОМТ преимущественно в периферических тканях, угнетая метаболическое превращение леводопы в 3-О-метилдопу (3-ОМД).

3-ОМД конкурирует с леводопой за активный транспорт в ЦНС; в результате снижения образования 3-ОМД увеличивается поступление леводопы в ЦНС.

Можно ли считать антихолинергические средства препаратами первого ряда?

Нет. Они используются только в комплексе с препаратами леводопы/карбидопы.

Назовите побочные эффекты препаратов.

Побочные эффекты связаны с увеличением концентрации леводопы. Среди них: диарея, ортостатическая гипотензия, дискинезия, нарушение сна и галлюцинации. Толкапон также может вызывать некроз печени.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦНС

Что такое лекарственный паркинсонизм?

Симптомы паркинсонизма могут быть вызваны действием антипсихотических средств (нейролептиков), таких как галоперидол и др., блокирующих дофаминовые рецепторы.

Назовите методы лечения лекарственного паркинсонизма.

Существуют три варианта лечения:

- снизить уровень лекарственного препарата, вызывающего паркинсонизм;
- заменить препарат на менее сильный;
- использовать холиноблокаторы.

Дайте определение болезни Хантингтона.

Это генетическое заболевание, вызванное дефектом хромосомы 4.

Назовите симптомы заболевания.

Люди с данным заболеванием страдают от депрессии, когнитивных нарушений и/или хореи.

Расскажите о патофизиологии заболевания.

Полагают, что болезнь развивается из-за снижения эффективности гамма-аминомасляной кислоты в базальных ганглиях (хвостатое ядро). Обычно смертельный исход наступает спустя 15–30 лет.

Расскажите о лечении заболевания.

Лечение симптоматическое и малоэффективное. Для лечения болезни Хантингтона используют блокаторы дофаминовых рецепторов, такие как галоперидол или тетрабеназин®. Флуоксетин применяют для лечения депрессий и повышенной раздражимости.

Что такое синдром Жиля де Ла Туретта?

Заболевание характеризуется сильными множественными тиками и непроизвольными лицевыми движениями.

Опишите лечение заболевания.

Клонидин. Также применяют галоперидол.

Дайте определение болезни Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание головного мозга, проявляющееся прогрессирующим снижением интеллекта. Признаками патологии являются образование амилоидных бляшек, дегенерация корковых нейронов и нейрофибриллярных клубков.

Назовите основные направления в лечении болезни Альцгеймера.

- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы.
- Антагонисты NMDA-рецепторов.

Назовите четыре ингибитора ацетилхолинэстеразы.

- Донепезил.
- Ривастигмин.
- Галантамин.
- Такрин℞.

Опишите механизм действия препаратов.

Ингибируя фермент ацетилхолинэстеразу, они увеличивают содержание ацетилхолина в ЦНС, что, в частности, приводит к улучшению памяти.

Укажите способ введения ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Внутрь.

Назовите побочные эффекты препаратов.

Такрин℞ обладает выраженным гепатотоксическим действием и не имеет широкого применения. Препарат может вызывать тошноту, рвоту, диарею и судороги.

Назовите агонист NMDA-рецепторов и объясните его роль в патогенезе болезни Альцгеймера.

Мемантин улучшает когнитивные способности, защищая нейроны ЦНС от токсических эффектов глутамата, играющего немаловажную роль в патогенезе болезни Альцгеймера.

Назовите побочные эффекты препарата.

В основном он хорошо переносится пациентами. Отмечают головные боли, головокружение, может возникнуть спутанность сознания.

16 Общие и местные анестетики

Назовите два основных класса анестетиков.

Общие (средства для наркоза) и местные.

Опишите способы введения препаратов и основной механизм действия этих двух классов.

Препараты для общей анестезии вводятся либо ингаляционно, либо внутривенно. Они влияют преимущественно на ЦНС.

Препараты для местной анестезии вводятся в область операционного поля для блокады проведения возбуждения по нервным волокнам.

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Назовите стадии наркоза.

Различают четыре стадии наркоза.

- I — анальгезия. Снижение болевой чувствительности; пациент остаётся в сознании и способен отвечать на вопросы.
- II — возбуждение и агрессивное поведение. Повышение артериального давления и учащение дыхания.
- III — хирургический наркоз. Пациент в бессознательном состоянии; расслабление мускулатуры и снижение вазомоторного ответа на болевое раздражение.
- IV — агональная. Снижение частоты дыхательных движений и ослабление вазомоторных реакций; в короткие сроки может наступить смерть.

Как влияет фармакокинетика препаратов на данные стадии?

С препаратами медленного действия (например, эфиром) все стадии хорошо различимы. При использовании препаратов быстрого действия наблюдают быструю смену стадий.

Что означает понятие «введение в наркоз»?

Период времени от введения в организм средства для наркоза до достижения хирургической стадии наркоза.

От чего зависит введение в наркоз?

Насколько быстро вещество достигнет ЦНС.

Как можно избежать осложнений при введении средств для наркоза?

Короткоживущие препараты сверхбыстрого действия (например, пропофол) вводят внутривенно, чтобы быстро преодолеть первую и вторую стадии наркоза.

Что означает термин «пробуждение»?

Понятие, обратное введению в наркоз.

От чего зависит пробуждение?

Насколько быстро вещество выводится из ЦНС.

Какие пять факторов влияют на скорость введения в наркоз средствами для ингаляционного наркоза?

- Растворимость ингаляционного агента.
- Вентиляция лёгких.
- Парциальное давление препарата.
- Интенсивность альвеолярного кровотока.
- Артериовенозный градиент концентрации.

Опишите, как растворимость влияет на скорость введения в наркоз?

Коэффициент распределения кровь/газ — это показатель растворимости. Чем меньше коэффициент кровь/газ, тем меньше растворимость средства для ингаляционного наркоза и тем меньше оно поглощается кровью в лёгких. В случае средств с низкой растворимостью для повышения парциального давления агента в крови достаточно меньшего количества молекул; таким образом, равновесие между альвеолярным и артериальным парциальным давлением достигается быстро, что ускоряет введение в наркоз. Пробуждение также ускоряется с прекращением введения препарата (рис. 16-1).

Как вентиляция лёгких влияет на скорость введения в наркоз?

Частота и глубина дыхания (минутная вентиляция лёгких) влияют на скорость роста парциального давления препарата в крови. Увеличение минутной вентиляции лёгких приводит к увеличению концентрации препарата. Такой эффект наиболее значим для веществ с низкой растворимостью, так как в этом случае для достижения равновесия необходимы более высокие концентрации вещества.

Рис. 16-1. Коэффициенты распределения кровь/газ при воздействии некоторых ингаляционных анестетиков. [Адаптировано с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 129.]

Опишите, как парциальное давление препаратов для ингаляционного наркоза влияет на скорость введения в наркоз.

Повышенная концентрация препарата в смеси вдыхаемого воздуха обеспечивает его высокую концентрацию в альвеолах. Таким образом, артериальное парциальное давление препарата повышается. В клинической практике высокие концентрации вещества используют на начальных этапах для ускорения введения в наркоз, а затем дозу снижают до уровня, необходимого для поддержания наркоза.

Как альвеолярное кровообращение влияет на скорость введения в наркоз?

Увеличенный ток крови позволяет быстро поглотить вещество и воздействовать на ЦНС.

Опишите, как артериовенозный градиент концентрации влияет на скорость введения в наркоз.

Это зависит от поглощения вещества тканями. Высокие скорость и степень поглощения вещества приведут к снижению его концентрации в венозной крови. В результате этого на уравновешивание концентрации вещества в венозной и артериальной крови уйдёт больше времени.

Какие факторы влияют на поглощение вещества тканями?

Поглощение препарата тканями зависит от тех же факторов, что и транспорт препарата из лёгких в кровь. Наиболее важные факторы — растворимость вещества в ткани (коэффициент распределения кровь/ткань), тканевый кровоток и разница между парциальным давлением в артериальной крови и таковым в ткани. Головной мозг, сердце, печень, почки и эндокринные железы составляют группу хорошо васкуляризированных тканей; именно сюда в первую очередь и поступает значительное количество средства для ингаляционного наркоза. Небольшой объём и умеренная растворимость вещества значительно ограничивают ёмкость тканей этой группы, так что артериальное и тканевое парциальное давление вещества быстро уравнивается. Кровоток в группе мышечных тканей (мышцы и кожа) менее интенсивен, и соответственно их ёмкость значительно больше, поэтому на уравновешивание концентрации препарата может уйти несколько часов.

Каков молекулярный механизм действия средств для наркоза?

Механизм недостаточно изучен. Все средства для наркоза имеют общее свойство: они увеличивают пороговый потенциал действия и ингибируют быстрое повышение проницаемости мембраны для ионов натрия. Эффект таких изменений неизвестен. Согласно недавним исследованиям, механизм действия средств для наркоза предполагает участие $ГАМК_A$-рецепторов.

СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Назовите семь препаратов для ингаляционного наркоза.

- Галотан.
- Энфлуран.
- Изофлуран.
- Десфлуран.
- Севофлуран.
- Метоксифлуран (снят с производства в США по причине его токсического действия на почки и печень).
- Закись азота.

Как определяется и оценивается мощность средств для ингаляционного наркоза?

С помощью понятия «МАК».

Что означает аббревиатура МАК?

МАК — это минимальная альвеолярная концентрация средства для ингаляционного наркоза, при которой отсутствует двигательная реакция у 50% пациентов в ответ на стандартный раздражитель (кожный разрез). Обычно этот показатель выражают как процент газа в смеси, необходимый для достижения желаемого эффекта.

Как МАК связана с мощностью средства для ингаляционного наркоза?

Чем больше МАК, тем большую концентрацию вещества необходимо использовать для наркоза. Таким образом, вещество с высокой МАК (закись азота) имеет низкую эффективность действия, вещество с низкой МАК (галотан) имеет высокую эффективность действия (рис. 16-2).

Как липидная растворимость связана с мощностью средства для ингаляционного наркоза?

Для введения в наркоз потребуется меньшая концентрация вещества, которое хорошо растворимо в липидах. Следовательно, жирорастворимые средства для наркоза будут иметь высокую эффективность действия.

Как можно снизить МАК средства для ингаляционного наркоза?

Используя препарат совместно с другими средствами для ингаляционного наркоза, анальгетиками или седативно-снотворными средствами.

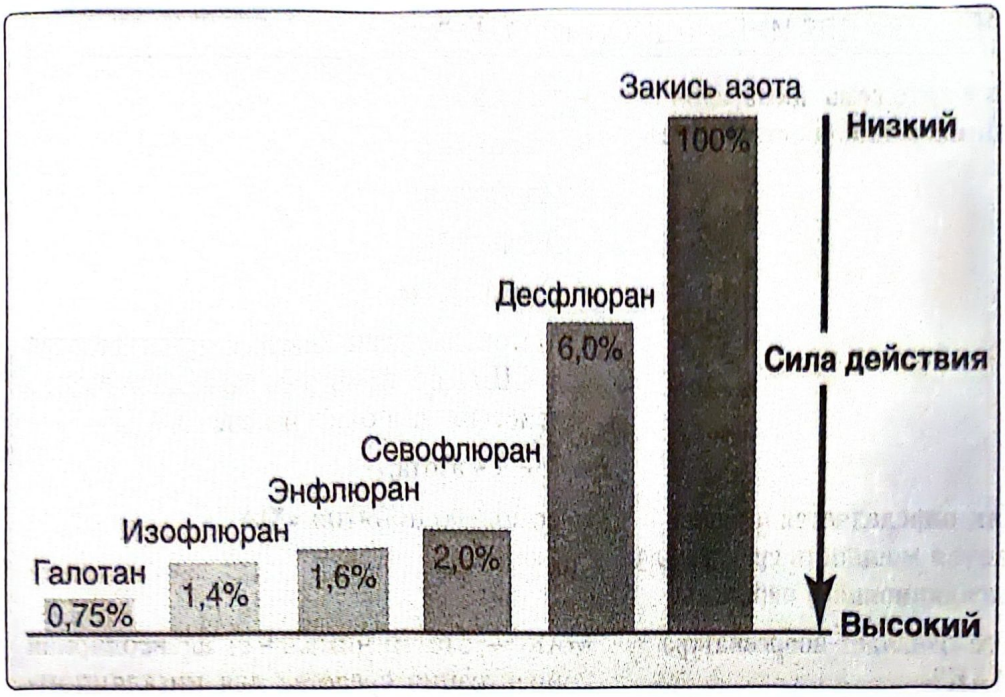


Рис. 16-2. Соотношение между силой действия и числом случаев развития синдрома Морганьи–Адамса–Стокса (в процентах).

Галотан

Дайте характеристику этого препарата.	Галотан — один из первых препаратов из группы галогенизированных летучих жидкостей. Сейчас практически полностью заменён более современными препаратами.
Каковы клинические показания к применению?	Галотан до сих пор используют в детской практике из-за приятного запаха и отсутствия гепатотоксичности.
Метаболизируется ли этот препарат?	Приблизительно 20% элиминируется метаболитически, остальное количество выводится с выдыхаемым воздухом.
Каково значение МАК у галотана?	0,75%.
Как галотан влияет на сердечно-сосудистую систему?	Галотан повышает чувствительность миокарда к катехоламинам (поэтому увеличивается риск аритмии), снижает систолический объём и сократимость миокарда, понижает артериальное давление и периферическое сопротивление.
Проявляет ли токсичность галотан?	• Гепатотоксичность — галотановый гепатит, внезапный некротический гепатит. • Аритмии сердца, гипотензия. • Злокачественная гипертермия, особенно при совместном использовании с миорелаксантом сукцинилхолином.

Что такое «злокачественная гипертермия»?

Это осложнение после приёма галогенизированных средств для ингаляционного наркоза, сопровождающееся гипертермией, метаболическим ацидозом, тахикардией и непроизвольным сокращением мышц.

Как лечат это осложнение?

Применением дантролена и отменой аллергена.

Энфлуран

Каковы клинические показания к применению препарата?

Энфлуран используют для усиления и поддержания общей анестезии.

Метаболизируется ли препарат?

Приблизительно 2% метаболизируется во фторид-ион, который выводится почками. Остальная часть препарата выделяется в неизменённом виде с выдыхаемым воздухом.

Каково значение МАК у энфлурана?

1,6%.

Как энфлуран влияет на сердечно-сосудистую систему?

Энфлуран, как и галотан, снижает частоту сердечных сокращений, артериальное давление и периферическое сопротивление. Однако он в меньшей степени повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, но, тем не менее, может вызывать сердечные аритмии.

Опишите побочные эффекты препарата.

Фторид-ион, образующийся в результате метаболитических превращений препарата, может быть нефротоксичным. У пациентов с предоперационной почечной недостаточностью наблюдают снижение концентрационной способности почек после длительного воздействия энфлураном.

Изофлуран

Каковы показания к применению препарата?

Изофлуран применяют для поддержания общей анестезии.

Метаболизируется ли изофлуран?

Практически нет. Почти весь препарат выделяется в неизменённом виде с выдыхаемым воздухом.

Какое значение МАК у изофлурана?

1,4%.

Как изофлуран влияет на сердечно-сосудистую систему?

- Расширяет коронарные сосуды.
- Не влияет на сердечный выброс.
- Снижает артериальное давление, значительно уменьшает периферическое сопротивление сосудов.
- Не повышает чувствительность миокарда к катехоламинам.
- Не вызывает аритмий.

Каковы побочные эффекты препарата?	Возможны злокачественная гипертермия, угнетение дыхания, раздражение дыхательных путей.

Десфлуран

Опишите клинические показания к применению препарата.	Для общей анестезии при амбулаторной операции из-за быстрого наступления эффекта и быстрого выхода из наркоза.
Метаболизируется ли препарат?	Десфлуран выводится в неизменённом виде с выдыхаемым воздухом.
Какое значение МАК у десфлурана?	6%.
Как десфлуран влияет на сердечно-сосудистую систему?	Воздействует так же, как и изофлуран.
Каковы побочные эффекты препарата?	Возможны злокачественная гипертермия, раздражение дыхательных путей.

Севофлуран

Каковы клинические показания к применению препарата?	Препарат используют для общей анестезии у детей, потому что он не раздражает дыхательные пути.
Метаболизируется ли севофлуран?	Небольшая доля препарата метаболизируется во фторид-ион, остальная часть выводится в неизменённом виде с выдыхаемым воздухом.
Какое значение МАК у севофлурана?	2%.
Как севофлуран влияет на сердечно-сосудистую систему?	Влияет так же, как и десфлуран и изофлуран.
Каковы побочные эффекты препарата?	Несмотря на то что продукт метаболизма севофлурана — фторид-ион, препарат не нарушает работу почек, как в случае энфлурана. Существует предположение, что отсутствие такого побочного эффекта связано с тем, что севофлуран, в отличие от энфлурана, не метаболизируется в почках.

Закись азота («веселящий газ»)

Каковы клинические показания к применению препарата?	Используют для введения в общий наркоз; в стоматологических поликлиниках в комплексе с кислородом — для обеспечения седативного эффекта и сильного обезболивания.

Как вводят препарат?

При проведении наркоза закись азота обычно используют в комплексе с другими препаратами (для ингаляционного или внутривенного применения) из-за его малой наркотической активности.

Метаболизируется ли закись азота?

Нет. Препарат выводится через лёгкие.

Какое значение МАК у препарата?

100%. Даже при подаче чистой (100%) закиси азота хирургическая стадия наркоза не будет достигнута (к тому же это может привести к глубокой диффузионной гипоксии).

Как закись азота влияет на сердечно-сосудистую систему?

Закись азота оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Назовите основные противопоказания к применению закиси азота.

Если закись азота вводят пациентам, имеющим закрытые воздушные полости (например, пневмоторакс), газ будет проникать в полость и увеличивать давление внутри неё.

Какие особые факторы нужно учитывать в фазе пробуждения?

Во время пробуждения необходимо обеспечить приток кислорода, так как закись азота очень быстро проникает из крови в альвеолы и полностью замещает кислород, что приводит к диффузионной гипоксии.

Каковы побочные эффекты препарата?

Препарат относительно безопасен. Самый важный эффект, за которым необходимо наблюдать, — это гипоксия, вызванная нарушением вентиляции лёгких. Ни нефротоксичности, ни гепатотоксичности не выявлено.

СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Назовите группы средств для неингаляционного наркоза.

Барбитураты, бензодиазепины, опиоиды и препараты для диссоциированной анестезии.

Барбитураты ультракороткого действия

Тиопентал натрий

Каковы клинические показания к применению препарата?

Тиопентал натрий применяют для ввода в наркоз в комбинации со средствами для ингаляционного наркоза. Эффект препарата проявляется очень быстро, бессознательное состояние наступает через 15–30 мин после введения препарата. Он не проявляет существенной болеутоляющей активности.

Каков механизм действия препарата?

Тиопентал натрий взаимодействует с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК$_A$-рецепторами), что приводит к открытию хлорных каналов. При этом возникает гиперполяризация мембран нейронов, что вызывает снижение их возбудимости.

Чем обусловлены быстрый эффект препарата и короткая продолжительность его действия?

Тиопентал натрий высоколипофилен, поэтому легко проходит через гематоэнцефалический барьер. Однако препарат быстро покидает головной мозг (и другие васкуляризованные органы) и перераспределяется в жировую, мышечную и другие ткани организма. Этим обусловлена короткая продолжительность его действия.

Метаболизируется ли тиопентал натрий?

Да. Метаболизм (в печени) происходит гораздо медленнее, чем перераспределение препарата. Около 99% препарата метаболизируется, поэтому после применения высоких доз тиопентала натрия пробуждение наступает очень медленно.

Какое влияние тиопентал натрий оказывает на сердечно-сосудистую систему?

Тиопентал натрий снижает артериальное давление и сердечный выброс, но не влияет на периферическое сопротивление сосудов.

Опишите влияние препарата на дыхательную систему.

Тиопентал натрий угнетает дыхательный центр в головном мозге и ослабляет чувствительность к CO_2 и гипоксию. Такой эффект на мозговой кровоток делает препарат пригодным для пациентов с отёком лёгких.

Как препарат влияет на мозговой кровоток?

Тиопентал натрий замедляет мозговой кровоток и потребление кислорода мозгом.

Каковы побочные эффекты препарата?

Тиопентал натрий может вызывать ларингоспазм и бронхоспазм. Он также может провоцировать острую перемежающуюся порфирию из-за стимуляции синтеза печёночной синтазы δ-аминолевулиновой кислоты (тиопентал натрий вызывает порфирийный криз).

Бензодиазепины — мидазолам, диазепам, лоразепам.

Для дополнительной информации о бензодиазепинах см. гл. 11 «Анксиолитики, снотворные и седативные средства».

Опишите клинические показания к применению этих препаратов.

Бензодиазепины применяют для устранения предоперационной тревоги, при процедурах, выполняемых без анальгезии, в качестве успокаительных средств (при колоноскопии, кардиоверсии и других процедурах), для сбалансированного наркоза (смешанный наркоз с применением обезболивающих средств для поддержания хирургической анестезии).

Каков механизм действия препаратов?

Бензодиазепины взаимодействуют с рецепторами ГАМК, что приводит к снижению нейрональной возбудимости. Эффект бензодиазепинов развивается быстрее, чем у барбитуратов.

Почему мидазолам применяют для премедикации?

Этот препарат вызывает антеградную амнезию (потеря памяти после введения препарата), что оказывает успокаивающее действие на пациентов.

Почему мидазолам предпочтительнее других бензодиазепинов для введения в наркоз и поддержания наркоза?

Мидазолам действует быстро и эффективно и скорее, чем другие бензодиазепины, выводится из организма.

Каковы побочные эффекты бензодиазепинов?

При монотерапии эти препараты могут в некоторой степени угнетать дыхание и кровообращение. Введение бензодиазепинов в комбинации с опиоидами приводит к сердечно-сосудистой недостаточности и остановке дыхания.

Имеются ли другие показания к применению этих препаратов?

Они применяются в качестве противосудорожных средств и для уменьшения симптомов алкогольной абстиненции.

Существуют ли антагонисты бензодиазепинов?

Флумазенил уменьшает угнетающее действие бензодиазепинов на ЦНС.

Опиоиды – фентанил, морфин

Каковы показания к применению препаратов?

Опиоиды применяют как анальгетики в комбинации со средствами для наркоза при обширных оперативных вмешательствах (операции на сердце или другие операции, при которых сердечная функция ограничена). Они оказывают мощный болеутоляющий эффект.

Почему фентанил используют чаще морфина?

Он более эффективен и в меньшей степени влияет на дыхательную систему, чем морфин.

Каковы побочные эффекты препаратов?

- При внутривенном введении опиоиды могут вызывать ригидность грудной клетки, что затрудняет вентиляцию лёгких. Может наблюдаться угнетение дыхания в послеоперационном периоде.
- Возможно неполное угнетение сознания с сохранением неприятных воспоминаний об оперативном вмешательстве.

Существует ли антагонист опиоидных анальгетиков?

Налоксон устраняет угнетение дыхания и другие эффекты опиоидов, обусловленные их воздействием на ЦНС.

Что такое инновар?

Инновар — это комбинация фентанила с дроперидолом. При использовании совместно с закисью азота инновар вызывает нейролептаналгезию.

Другие препараты

Пропофол (диприван®)

Опишите клинические показания к применению препарата.

Для введения в наркоз.

Каковы фармакологические характеристики препарата?

- Препарат сверхбыстрого действия, по фармакодинамике сходен с тиопенталом натрия.
- Высокая липофильность.
- Очень быстрое распределение в хорошо васкуляризованные области (например, головной мозг).
- Быстрая диффузия обратно в кровеносное русло с последующим перераспределением.

Почему для введения в наркоз пропофол предпочтительнее, чем тиопентал натрий?

- Скорость введения в наркоз у обоих препаратов сходная.
- При применении пропофола наблюдается более быстрое пробуждение и восстановление психических реакций, чем при применении других средств для неингаляционного наркоза.
- Пациентов меньше беспокоят тошнота и рвота.
- Пропофол не кумулирует. После его длительной инфузии не наблюдается замедленное восстановление функций ЦНС.

Как метаболизируется пропофол?

Препарат быстро метаболизируется с участием печёночных и непечёночных ферментов (в 10 раз быстрее тиопентала натрия).

Какие побочные эффекты препарата?

- Гипотензия.
- Отрицательный инотропный эффект.
- Боль в месте введения (часто встречающийся побочный эффект).
- Апноэ.

Имеются ли другие показания к применению пропофола?

Пропофол используют в клинической практике для обеспечения длительного седативного эффекта (осуществляют непрерывную инфузию препарата).

Кетамин

Опишите клинические показания к применению препарата.

Кетамин обладает характерным действием на сердечно-сосудистую систему. Его используют при травмах, когда необходимо восстановление сосудистой системы. Кетамин также применяют при болезненных процедурах у детей (смена повязки после ожога) или при проведении радиографических процедур.

Каков механизм действия?

Кетамин вызывает диссоциированную анестезию, характеризующуюся кататонией, амнезией и аналгезией без существенной утраты сознания.

Какое влияние оказывает препарат на сердечно-сосудистую систему?

Уникальность кетамина состоит в способности стимулировать сердечно-сосудистую систему. Существенно увеличиваются частота сердечных сокращений, артериальное давление и сердечный выброс. Препарат оказывает стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему, что приводит к высвобождению катехоламинов.

Используется ли препарат при черепно-мозговых травмах?

Нет, так как он усиливает мозговой кровоток, потребление кислорода и внутричерепное давление.

Каковы побочные эффекты препарата?

При выходе из наркоза возможны дезориентирование, нарушение сенсорного восприятия. Кроме того, пациенты могут видеть яркие, часто неприятные сны.

Какие меры применяют для уменьшения побочных эффектов?

Использование диазепама за 5–10 мин до введения кетамина.

Существуют ли другие способы введения кетамина?

Да. Наряду с внутривенным возможно внутримышечное введение кетамина.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Какие существуют два вида местных анестетиков?

Два класса различаются типом связи между липофильной и гидрофильной частями молекулы — эфирная или амидная.

Назовите эфирные анестетики.

- Кокаин.
- Бензокаин.
- Прокаин.
- Тетракаин.

Назовите амидные анестетики.

- Лидокаин.
- Мепивакаин.
- Бупивакаин.
- Прилокаин.

Чем отличается метаболизм эфирных и амидных анестетиков?

Эфиры быстро метаболизируются эстеразами крови и тканей, поэтому у них короткий период полужизни. Амиды метаболизируются печёночными микросомальными ферментами и отличаются более длительным периодом полужизни.

Каков механизм действия местных анестетиков?

Эти вещества блокируют потенциалзависимые натриевые каналы мембраны нейронов и таким образом угнетают нейрональную проводимость.

Какие нервные волокна наиболее чувствительны к местным анестетикам?

Тонкие немиелинизированные волокна, отвечающие за болевую и температурную чувствительность и обеспечивающие деятельность вегетативной нервной системы, блокируются в первую очередь. При увеличении концентрации анестетика сначала происходит угнетение болевых нервных волокон (С- и А-волокна), затем чувствительных волокон (А-волокна) и в последнюю очередь — двигательных нервных волокон (А-волокна).

Каковы клинические показания к применению?

Местные анестетики применяют для поверхностной, проводниковой, спинномозговой и перидуральной анестезии. Лидокаин также эффективен как антиаритмическое средство.

Как увеличить продолжительность действия местных анестетиков?

При одновременном применении местных анестетиков с эпинефрином уменьшается кровоток в анестезированной области, вследствие чего снижается всасывание анестетиков и увеличивается продолжительность их местноанестезирующего действия.

Выявляют ли какие-либо побочные эффекты?

Системные эффекты местных анестетиков развиваются при введении высоких доз препарата.

Расстройства ЦНС — головокружение, сенсорные нарушения, судороги, кома и даже смертельный исход.

Со стороны сердечно-сосудистой системы — нарушение функций миокарда и гипотензия (за исключением кокаина, который вызывает сужение сосудов и гипертензию).

17 Стимуляторы ЦНС

Какие лекарственные средства называют стимуляторами ЦНС?

Стимуляторы ЦНС — это лекарственные препараты, которые повышают моторную активность, вызывают эмоциональное возбуждение и снижают утомляемость. К стимуляторам ЦНС относят метилксантины, никотин и амфетамины.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Что представляют собой метилксантины?

Группа психомоторных стимуляторов, включающих следующие вещества.

- Кофеин.
- Теофиллин.
- Теобромин (обнаружен в какао; клиническое значение невелико).

Механизм действия метилксантинов.

Метилксантины ингибируют фосфодиэстеразу и блокируют аденозиновые рецепторы, что приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

КОФЕИН

Каковы физиологические эффекты кофеина?

Кофеин влияет на ряд систем органов.

ЦНС — стимулирует психическую и физическую активность.

Сердечно-сосудистая система — повышает сократимость сердца и сердечный ритм.

Гладкая мускулатура — кофеин и его производные расслабляют гладкую мускулатуру бронхиол.

Мочеполовая система — может действовать как слабый диуретик и увеличивать выведение ионов Na^+, Cl^- и K^+.

Желудочно-кишечный тракт — стимулирует секрецию HCl слизистой оболочкой желудка. Поэтому пациентам с пептической язвой противопоказан приём кофеина.

Какие побочные эффекты возникают при длительном применении кофеина?

При приёме в низких дозах возможны беспокойство и бессонница.

При приёме в высоких дозах (8–10 г) — рвота, судороги, иногда аритмии сердца.

Проникают ли метилксантины через плаценту?

Да. Кроме того, они выделяются с грудным молоком. Пациентам следует избегать принимать кофеин в период беременности и грудного вскармливания.

ТЕОФИЛЛИН

Для дополнительной информации о теофиллине см. гл. 28 «Средства, применяемые при бронхиальной астме, ринитах и кашле».

Для чего применяют теофиллин?

Теофиллин применяют для лечения астмы. Однако в настоящее время его применяют достаточно редко: у него низкий терапевтический индекс и меньшая эффективность по сравнению с новейшими агонистами β-адренорецепторов.

НИКОТИН

Как физиологические эффекты никотина связаны с дозой?

В низких дозах никотин вызывает стимуляцию ганглиев посредством деполяризации. В высоких дозах — блокаду ганглиев.

Каково физиологическое действие на ЦНС?

В низких дозах — бессонница, релаксация и повышенное внимание.

В высоких дозах — центральный дыхательный паралич, вызванный нарушением функции мозга.

Как никотин влияет на периферическую нервную систему?

В низких дозах — повышает артериальное давление и частоту сердечных сокращений, сужает кровеносные сосуды.

В высоких дозах — снижает артериальное давление и активность желудочно-кишечного тракта вследствие блокады парасимпатических ганглиев.

Каково терапевтическое применение никотина?

В низких дозах применяется как средство, облегчающее отвыкание от курения (в составе трансдермального пластыря или жевательной резинки).

Можно ли принимать препарат во время беременности?

Нет, так как он быстро проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Какие существуют способы введения никотина?

Всасывание через слизистую оболочку полости рта, ингаляционное и трансдермальное введение.

Каковы побочные эффекты препарата?

Со стороны ЦНС — раздражимость и тремор.

Периферическое действие — желудочно-кишечные спазмы, диарея, увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Какие симптомы возникают при отмене никотина?

Синдром отмены при пристрастии к табаку сопровождается раздражительностью, беспокойством, тревогой и желудочно-кишечными нарушениями.

АМФЕТАМИНЫ

Приведите три примера препаратов этой группы.

- Метилфенидат (риталин).
- Метамфетамин (метедрин) — «быстродействующий».
- Декстроамфетамин (декседрин).

Каков механизм действия препаратов?

Амфетамин усиливает нейрональное высвобождение депонированных катехоламинов, в особенности норадреналина и дофамина.

Назовите физиологические эффекты препаратов.

- Эйфория.
- Снижение утомляемости.
- Увеличение артериального давления.
- Учащение дыхания.
- Снижение аппетита.

Каково клиническое применение препаратов?

- Метилфенидат применяют при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью.
- Амфетамины применяют для контроля над аппетитом — они снижают аппетит за счёт блокады рецепторов в латеральном отделе гипоталамуса.
- Лечение нарколепсии (патологической сонливости).

Как вводят препараты?

Внутрь.

Где метаболизируются и экскретируются амфетамины?

Амфетамины метаболизируются в печени, экскретируются с мочой.

Развивается ли физическая и психическая зависимость при использовании амфетаминов?

Да. Амфетамины могут вызывать лекарственную зависимость.

Каковы побочные эффекты амфетаминов?

Амфетамин, как и кофеин, и никотин, влияет на многие системы органов.

ЦНС — бессонница, раздражительность, судороги, при длительном применении могут возникать психические расстройства, напоминающие шизофрению.

Желудочно-кишечный тракт — анорексия, тошнота, диарея.

Сердечно-сосудистая система — сильное сердцебиение, стенокардия, аритмии сердца, гипертензия.

С какими препаратами противопоказано применять амфетамины?

С ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Что применяют при передозировке амфетамина?

Хлорпромазин. Он блокирует α-адренорецепторы, стимуляция которых вызывает активацию ЦНС и гипертензию.

18 Алкоголь и средства, вызывающие лекарственную зависимость

АЛКОГОЛЬ

Назовите три вида спирта.

- Этанол.
- Метанол.
- Этиленгликоль.

В этой главе в основном рассматривается этанол.

Каков механизм действия этанола?

Этанол — депрессант ЦНС. Он действует на ГАМК-рецепторы и усиливает синаптическую передачу, опосредованную гамма-аминомасляной кислотой.

Во что на начальной стадии метаболизма превращается этанол?

Ацетальдегид.

Какие ферменты отвечают за первичный метаболизм этанола?

- **Алкогольдегидрогеназа** — никотинамидадениндинуклеотидзависимый (НАД-зависимый) фермент, метаболизирующий спирт со скоростью около 7–10 г/ч. Этот фермент действует в соответствии с кинетикой нулевого порядка в связи с ограниченной доступностью НАД-кофактора.
- **Микросомальная этанолокисляющая система (МЭОС)**. Этот фермент обнаружен в печени, его концентрация увеличивается при хроническом алкоголизме. Такое увеличение — одна из причин толерантности к алкоголю у больных.

Как в дальнейшем метаболизируется ацетальдегид?

Ацетальдегид превращается в уксусную кислоту под действием альдегиддегидрогеназы.

Имеются ли терапевтические показания к применению этанола?

Да. Этанол принимают при передозировке метанолом или этиленгликолем. Эффект основан на том, что этанол преимущественно взаимодействует с алкогольдегидрогеназой и таким образом предотвращает образование токсичных метаболитов из метанола и этиленгликоля (рис. 18-1).

Имеются ли терапевтические показания к применению этанола?

Недавние исследования показали, что при употреблении одного стакана красного вина в сутки снижается риск заболевания коронарных артерий.

Какие побочные эффекты возникают при интоксикации алкоголем?

- Эйфория, растормаживание, невнятная речь.
- Снижение остроты зрения.
- Атаксия.
- Расслабление гладкой мускулатуры сосудов и матки.
- Увеличение концентрации алкоголя в крови до 300–400 мг/дл может привести к потере сознания и снижению активности миокарда.
- При концентрации алкоголя в крови выше 400 мг/дл возможен летальный исход.

Как хронический алкоголизм сказывается на ЦНС?

Недостаток тиамина, связанный с хроническим применением алкоголя, может привести к корсаковскому синдрому. При этом заболевании характерны офтальмоплегия, атаксия, спутанность сознания.

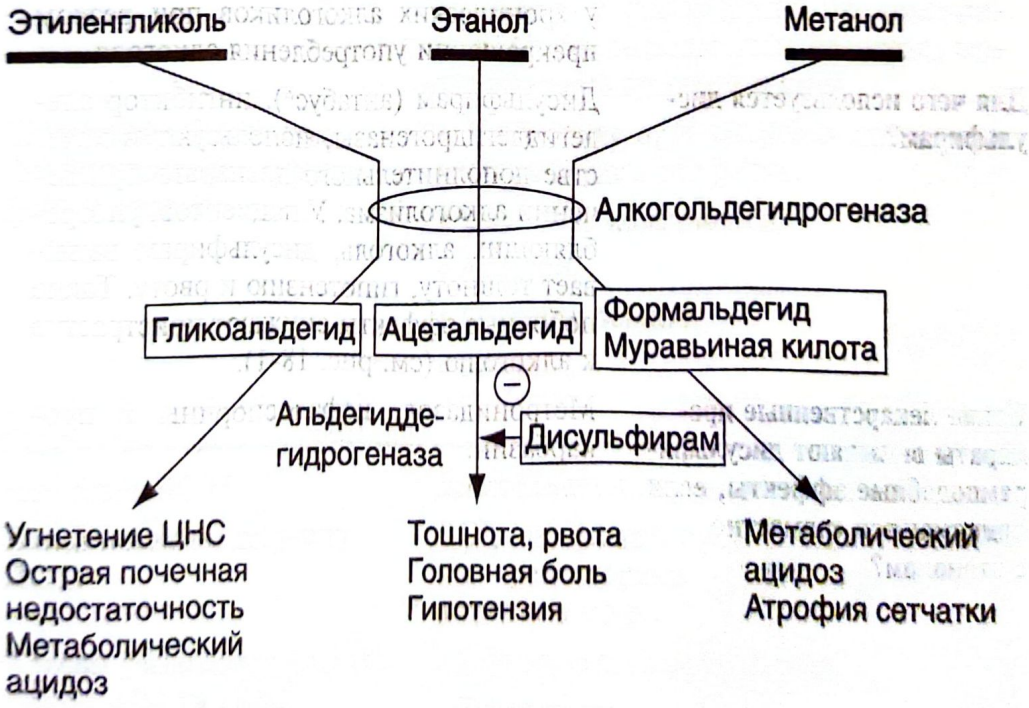


Рис. 18-1. Токсические метаболиты алкогольсодержащих веществ. Этанол – основной субстрат для алкогольдегидрогеназы используется при отравлении метанолом и этиленгликолем для замедления образования токсических метаболитов этих алкогольсодержащих веществ.

Как хронический алкоголизм сказывается на функциях органов и систем?

- Снижение функций печени и поджелудочной железы — гепатит, цирроз печени, панкреатит.
- Раздражение желудочно-кишечного тракта — изжога, кровотечения.
- Гинекомастия и тестикулярная атрофия у мужчин из-за неспособности печени в состоянии цирроза метаболизировать эстроген.
- Гипертензия.
- Дилатационная кардиомиопатия.
- Рак желудка (несмотря на то что спирт не является прямым канцерогеном, тем не менее его употребление повышает риск развития данного заболевания).

Почему алкоголь не рекомендован беременным?

Употребление этанола беременными может привести к фетальному алкогольному синдрому. У родившихся детей проявляются умственная недостаточность, задержка роста, микроцефалия и дефекты лица и головы.

Что такое «алкогольный делирий» («белая горячка»)?

Для «алкогольного делирия» («белой горячки») характерны тремор, беспокойство, тахикардия, бредовое состояние и ажитация. Такие симптомы наблюдаются у хронических алкоголиков при резком прекращении употребления алкоголя.

Для чего используется дисульфирам?

Дисульфирам (антабус•), ингибитор альдегиддегидрогеназы, используют в качестве дополнительного препарата при лечении алкоголизма. У пациентов, употребляющих алкоголь, дисульфирам вызывает тошноту, гипотензию и рвоту. Такие побочные эффекты снижают пристрастие к алкоголю (см. рис. 18-1).

Какие лекарственные препараты вызывают дисульфирамподобные эффекты, если принимаются совместно с этанолом?

Метронидазол, цефалоспорины и прокарбазин.

Что применяют для лечения алкогольной интоксикации?

При остром отравлении для стабилизации состояния пациента проводят поддерживающую терапию жидкостями и витамином B_1 и контролируют водно-электролитный баланс. При длительном лечении алкоголизма возможно использование анксиолитических препаратов пролонгированного действия (например, диазепама) с постепенным уменьшением дозы.

ФЕНЦИКЛИДИН (PCP)

Что представляет собой препарат?

Фенциклидин, также известный как «ангельская пыль», является аналогом кетамина. Вызывает диссоциированную анестезию (аналгезия и кататония без утраты сознания), блокирует рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) (глутаматные рецепторы).

Каков механизм действия препарата?

Фенциклидин блокирует обратный захват серотонина [5-гидрокситриптамина (5-НТ)].

Каково физиологическое действие фенциклидина на ЦНС?

Фенциклидин вызывает психоз, напоминающий шизофрению. Симптомы: неправильное восприятие времени, пространства и расстройство приприоцепции. Очень высокие дозы препарата могут вызывать судороги и кому.

Каковы периферические физиологические эффекты фенциклидина?

- Увеличение артериального давления и частоты сердечного ритма.
- Онемение конечностей.
- Атаксия.
- Гипервентиляция.
- Нистагм.

ЛСД

Что такое ЛСД?

Диэтиламид лизергиновой кислоты.

Каков механизм действия ЛСД?

ЛСД взаимодействует с серотониновыми рецепторами (5-НТ-рецепторами) в среднем мозге.

Каковы физиологические эффекты ЛСД на ЦНС?

- Зрительные галлюцинации.
- Бессонница.
- Возбуждённое состояние.
- Раздражительность.
- Плохое настроение.
- Паника.

Назовите периферические эффекты ЛСД.

- Мидриаз.
- Тахикардия.
- Гиперемия, слезотечение, слюнотечение.
- Повышение артериального давления.

Какой препарат может устранить галлюцинаторные эффекты ЛСД?

Галоперидол.

МАРИХУАНА

Что представляет собой это вещество?

Основной компонент марихуаны — Δ-9-тетрагидроканнабинол (ТГК), получаемый из цветков конопли (*Cannabis sativa*).

Каковы эффекты марихуаны на ЦНС?

- Эйфория.
- Снижение психомоторной активности.
- Помутнение рассудка, расстройство памяти и нарушение восприятия времени.

Назовите периферические физиологические эффекты марихуаны.

- Повышение частоты сердечного ритма и артериального давления.
- Раздражение слизистой оболочки глаза.
- Сухость во рту.
- Бронходилатация.
- Повышение аппетита.

Есть ли у марихуаны какие-либо показания к применению?

Да. Дронабинол — фармакологическое средство, представляющее собой производное Δ-9-тетрагидроканнабинола, применяют при анорексии и в качестве противорвотного средства при химиотерапии.

КОКАИН

Каков механизм действия кокаина?

Кокаин блокирует обратный захват норадреналина, серотонина и дофамина пресинаптическими нервными окончаниями. Это приводит к увеличению активности нейромедиаторов.

Какие физиологические изменения происходят в организме при регулярном применении кокаина?

Кокаин вызывает мидриаз, эмоциональный подъём, повышает самооценку, увеличивает частоту сердечных сокращений, стимулирует лимбическую систему, что приводит к эйфорическому состоянию.

Перечислите признаки передозировки.

- Возбуждение.
- Галлюцинации и психоз.
- Судороги.
- Гипертензия.
- Угнетение дыхания.
- Аритмии и коронароспазм.
- Кома.

Применяют ли кокаин в клинической практике?

Да. Его иногда применяют в качестве местного анестетика и как сосудосуживающее средство во время ЛОР-процедур.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЗАВИСИМОСТЬ

Существуют ли другие препараты, вызывающие лекарственную зависимость?

Почти все препараты способны вызывать зависимость. В этой главе были упомянуты только некоторые классические препараты, вызывающие зависимость. Другие препараты, такие, как кофеин, амфетамин и никотин, описаны в главе 17 «Стимуляторы ЦНС». Бензодиазепины и опиоиды отдельно рассмотрены в главе 11 «Анксиолитики, снотворные и седативные средства» и главе 19 «Опиоидные анальгетики и их антагонисты».

19 Опиоидные анальгетики и их антагонисты

Что понимают под опиоидами?

Понятие «опиоид» объединяет все агонисты и антагонисты опиоидных рецепторов. К ним относятся в том числе естественные и синтетические пептиды с морфиноподобным действием.

Приведите три примера естественных опиоидных пептидов.

- Энкефалины.
- Эндорфины.
- Динорфины.

На что действуют опиоиды?

Они преимущественно влияют на ЦНС, а именно на три основных типа опиоидных рецепторов.

- Мю (μ).
- Каппа (κ).
- Дельта (δ).

Эти рецепторы локализованы во всех отделах ЦНС, включая кору головного мозга, таламус, ствол мозга и спинной мозг.

Опишите эффекты μ-, κ- и δ-рецепторов.

μ-Рецепторы: спинальная/супраспинальная аналгезия, эйфория, миоз, запор, угнетение дыхания.

κ-Рецепторы: спинальная аналгезия, седативный эффект, дисфория и миоз.

δ-Рецепторы: спинальная/супраспинальная аналгезия.

Каким образом опиоиды уменьшают боль?

Они вызывают гиперполяризацию нервных клеток и угнетают возбуждение нейронов и пресинаптическое высвобождение медиаторов.

Какие лекарственные препараты являются агонистами опиоидных рецепторов?

- Морфин.
- Тримеперидин.
- Метадон.
- Фентанил.
- Героин.
- Гидроморфин.

Какие лекарственные препараты являются слабыми (частичными) агонистами опиоидных рецепторов?

- Кодеин.
- Пропоксифен.
- Оксикодон.
- Гидрокодон.
- Бупренорфин.

Какие лекарственные препараты являются частичными агонистами и агонистами/антагонистами опиоидных рецепторов?

- Пентазоцин.
- Налбуфин.
- Буторфанол.
- Бупренорфин.

Какие лекарственные препараты являются антагонистами опиоидных рецепторов?

- Налоксон.
- Налтрексон.

Как все эти препараты отличаются по эффективности от морфина?

См. табл. 19-1.

Таблица 19-1. Избранные опиоидные анальгетики: сравнение с морфином

		Сила действия по отношению к морфину (примерная)*	Продолжительность анальгезирующего эффекта
Фентанил (сублимаз)	БОЛЕЕ АКТИВНЫЕ	100×	1–1,5 ч
Бупренорфин (бупренекс)		25–50×	4–8 ч
Гидроморфон (дилаудид)			4–5 ч
Буторфанол (стадол)			3–4 ч
Морфин (роксанол, Контин MS)	МЕНЕЕ АКТИВНЫЕ	**1×**	**4–5 ч**
Пентазоцин (тальвин)			3–4 ч
Меперидин (демерол)			2–4 ч
Кодеин		1/7×	3–4 ч
Пропоксифен (дарвон)			4–5 ч

* Варьирует в зависимости от пути введения.

АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

МОРФИН (МСТ КОНТИНУС®)

Что представляет собой препарат?

Морфин является алкалоидом снотворного мака *(papaver somniferum)*. Этот препарат — типичный опиоид.

На какие рецепторы воздействует морфин?

Морфин проявляет высокий аффинитет к μ-рецепторам и различную степень аффинитета к κ- и δ-рецепторам.

Каковы фармакологические эффекты морфина?

- Высвобождение гистамина и гормональное воздействие (увеличение уровня пролактина, снижение уровня гонадотропин-рилизинг-гормона, кортикотропин-рилизинг-гормона, адренокортикотропного и фолликулостимулирующего гормона).
- Тошнота.
- Сокращение гладкой мускулатуры жёлчных путей, мочеточника и мочевого пузыря.
- Сердечно-сосудистая система — в терапевтических дозах наблюдают слабые изменения, но возможна ортостатическая гипотензия.
- Снижение кашлевого рефлекса, моторики ЖКТ, тонуса матки, изменения в психической деятельности (седативный эффект).
- Угнетение дыхания. При введении высоких доз препарата возможен летальный исход. Повышенный уровень CO_2 может способствовать расширению сосудов головного мозга и увеличению внутричерепного давления.
- Эйфория.
- Аналгезия. Опиоиды являются самыми эффективными болеутоляющими средствами.
- Миоз.

Какие два эффекта морфина не уменьшаются при толерантности?

Миоз и запор.

Каковы показания к применению?

- Боль.
- Диарея (лоперамид).
- Кашель.
- Острый отёк лёгкого (в настоящее время не применяют).

Как вводят препарат?

Различные способы введения: внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрь.

Опишите фармакокинетику морфина и других опиоидов.

Всасываются при применении внутрь (за исключением морфина), метаболизируются в печени (обычно конъюгируются с глюкуронидами) и затем выводятся с мочой.

Можно ли применять опиоиды при беременности?

Морфин и другие опиоиды могут проникать через плацентарный барьер и угнетать дыхание плода. При длительном применении у плода возможно развитие зависимости.

Имеются ли какие-либо побочные эффекты препарата?

Да. Угнетение дыхания (особенно осторожно следует применять пациентам с лёгочным сердцем). Другие побочные эффекты: тошнота, рвота, повышение внутричерепного давления (особенно при черепно-мозговых травмах), задержка мочевыделения.

Какие симптомы отмены возникают при применении опиоидов?

- Лихорадка.
- Диарея.
- Миалгия.
- Ажитация.
- Беспокойство.

С какими препаратами взаимодействуют опиоиды?

Опиоиды не следует применять совместно с антипсихотическими средствами, антидепрессантами, седативными средствами или ингибиторами МАО. Комбинация данных препаратов может привести к летальному исходу из-за угнетения ЦНС.

Что следует знать о других лекарственных препаратах, обсуждаемых в этой главе?

По физиологическим и побочным эффектам все эти препараты схожи с морфином. Именно поэтому ниже описаны только отличительные особенности и характеристики этих препаратов. Запомните, что морфин — классический представитель опиоидов.

ТРИМЕПЕРИДИН (ДЕМЕРОЛ)

На какие рецепторы действует препарат?

Этот препарат взаимодействует преимущественно с μ-рецепторами.

Как тримеперидин влияет на глаза?

В отличие от других опиоидов данный препарат вызывает не сужение, а расширение зрачков из-за антихолинергического эффекта, напоминающего таковой у атропина.

Опишите побочные эффекты препарата.

- Тремор.
- Мышечные судороги.

Каковы противопоказания к применению тримеперидина?

Пациентам противопоказано принимать тримеперидин и другие опиоиды совместно с ингибиторами МАО, так как при такой комбинации возможны сильное угнетение дыхания, гиперпирексия и судороги.

Что представляет собой лоперамид (имодиум®)?

Аналог тримеперидина, применяют при диарее.

МЕТАДОН (ДОЛОФИН)

На какие рецепторы действует препарат?

Этот препарат проявляет высокий аффинитет в отношении μ-рецепторов.

Как вводят метадон?

Внутрь.

Каково терапевтическое применение препарата?

Лечение абстинентного синдрома при наркотической зависимости от опиоидов. Благодаря длительному периоду полуэлиминации (15–40 ч) метадон предотвращает тяжёлые эффекты синдрома отмены, нормализуя состояние больного.

ФЕНТАНИЛ (СУБЛИМАЗ)

Опишите препарат и его механизм действия.

Фентанил — синтетический опиоидный агонист, активный в отношении μ-рецепторов.

Как применяют фентанил?

- Для анестезии (один либо в комплексе с дроперидолом).
- Для облегчения хронических и послеоперационных болей.

Как вводят фентанил?

- Внутривенно или трансдермально.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Апноэ/гиповентиляция.
- Угнетение ЦНС.
- Ригидность мышц.

ГЕРОИН (ДИАЦЕТИЛМОРФИН)

Какие фармакологические свойства героина?

В результате гидролиза героина образуется морфин, поэтому по свойствам героин похож на морфин. Однако героин более липофилен и проникает через гематоэнцефалический барьер быстрее, чем морфин.

ГИДРОМОРФИН (ДИЛАУДИД)

На какие рецепторы действует препарат?

На μ-рецепторы.

Для чего принимают препарат?

Для облегчения умеренных болей.

АГОНИСТЫ УМЕРЕННОГО/СЛАБОГО ДЕЙСТВИЯ

КОДЕИН

На какие рецепторы действует кодеин? Кодеин обладает слабым аффинитетом к μ-рецепторам.

Опишите фармакологическую активность препарата. По фармакологическим свойствам кодеин напоминает морфин, но его действие более мягкое.

Терапевтическое применение препарата. В качестве противокашлевого средства и для облегчения умеренных болей. Декстрометорфан является аналогом кодеина, его тоже используют как противокашлевое средство. Декстрометорфан проявляет слабые анальгетические свойства, вызывает привыкание.

Каковы побочные эффекты кодеина?

- Возможны лекарственная зависимость и передозировка.
- Запор и тошнота.

ТРАМАДОЛ (УЛЬТРАМ)

Что представляет собой препарат? Синтетический аналог кодеина, слабый μ-агонист. Кроме того, анальгетическое действие препарата обусловлено его способностью ингибировать обратный захват норадреналина и серотонина.

Для чего применяют препарат? Для облегчения слабых и умеренных болей.

Каковы побочные эффекты препарата? Тошнота и рвота. В отличие от морфина, эффект угнетения дыхания минимален.

ПРОПОКСИФЕН (ДАРВОН)

На какие рецепторы действует пропоксифен? Он действует на μ-рецепторы.

Каково терапевтическое применение препарата? Для облегчения слабых и умеренных болей.

Назовите побочные эффекты препарата. Судороги, угнетение дыхания и галлюцинации.

ГИДРОКОДОН (ГИКОДАН)

На что действует препарат? На μ-рецепторы.

Каковы побочные эффекты препарата? Высвобождение гистамина.

ОКСИКОДОН (РОКСИКОДОН)

На что действует препарат? На μ-рецепторы.

Назовите побочные эффекты препарата. По побочным эффектам похож на морфин.

АГОНИСТЫ/АНТАГОНИСТЫ И ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ПЕНТАЗОЦИН (ТАЛВИН)

Опишите механизм действия препарата. Пентазоцин — типичный представитель опиоидов смешанного действия. Он действует на κ- и δ-рецепторы и является слабым или частичным μ-антагонистом.

Каково терапевтическое применение препарата? Облегчение болей средней тяжести и сильных болей.

Назовите побочные эффекты препарата. Психотомиметические эффекты (беспокойство, кошмарные сновидения).

Тошнота, повышенное потоотделение.

НАЛБУФИН (НУБАИН)

Опишите механизм действия препарата. Он действует как агонист на κ-рецепторы и как антагонист — на μ-рецепторы. Эффективен только в форме инъекций.

Каково терапевтическое применение препарата? В качестве анальгетика (облегчение умеренных и сильных болей).

Назовите побочные эффекты препарата. Седативный эффект, повышенное потоотделение и в большинстве случаев головные боли.

БУТОРФАНОЛ (СТАДОЛ*)

Каков механизм действия препарата? Действует как агонист на κ-рецепторы и как слабый антагонист — на μ-рецепторы. Эффективен только в форме инъекций.

Каково терапевтическое применение препарата? Облегчение острых болей.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Сонливость.
- Слабость.
- Повышенное потоотделение.
- Тошнота.

БУПРЕНОРФИН (БУПРЕНЕКС)

На какие рецепторы влияет препарат? Бупренорфин — частичный агонист, действующий на μ-рецепторы.

Каков механизм действия препарата? Диссоциация комплекса бупренорфина с μ-рецептором достаточно медленная, что обусловливает длительное действие и низкую зависимость от препарата.

Каково терапевтическое применение препарата?

- Для купирования болей в послеоперационном периоде.
- Для уменьшения абстинентного синдрома при зависимости от опиоидов.
- Для облегчения умеренных и острых болей.

Каковы побочные эффекты препарата?

Похожи на побочные эффекты морфина, но менее выражены — угнетение дыхания (невозможно восстановить с помощью налоксона), седативный эффект, тошнота и рвота.

Применяют ли агонисты опиоидных рецепторов совместно с другими препаратами?

Да. Например, гидрокодон часто используют в комбинации с ацетаминофеном (викодином), оксикодон — с ацетилсалициловой кислотой (перкоданом) и с ацетаминофеном (перкоцетом).

АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

НАЛОКСОН (НАРКАН)

Каков механизм действия препарата?

Налоксон является антагонистом опиоидных рецепторов (связывается со всеми опиоидными рецепторами и вытесняет агонисты).

Опишите показания к применению налоксона.

Острое угнетение дыхания и кома при передозировке опиоидов.

Насколько быстро развиваются эффекты?

В течение 30 мин после внутривенной инъекции.

Какова продолжительность действия налоксона?

От 1 до 2 ч — *эта информация важна, так как у пациента могут возобновиться угнетение дыхания и кома, если не ввести повторно налоксон!*

Каковы побочные эффекты препарата?

Тахикардия и аритмии.

НАЛТРЕКСОН (ТРЕКСАН)

Опишите механизм действия препарата.

Налтрексон взаимодействует со всеми типами опиоидных рецепторов.

Каково терапевтическое применение налтрексона?

Препарат эффективен для лечения опиоидной зависимости, так как при пероральном введении продолжительность его действия выше, чем у налоксона (приблизительно 48 ч).

Назовите побочные эффекты препарата.

- Гепатотоксичность.
- Тошнота.
- Седативный эффект.
- Головные боли.

Что произойдёт, если налоксон или налтрексон применяют при отсутствии агонистов опиоидных рецепторов?

В высоких дозах опиоидные антагонисты не оказывают физиологических эффектов, если отсутствуют агонисты.

Раздел IV Сердечно-сосудистая система

Раздел IV Сердечно сосудистая система

20 Антигипертензивные средства

Дайте определение гипертензии.

Гипертензия — это устойчивое повышение диастолического (выше 90 мм рт.ст.) и систолического давления (выше 140 мм рт.ст.).

Как классифицируют гипертензию?

- Согласно последнему определению гипертензии, необходимо учитывать факторы риска и повреждение органа-мишени.
- В норме: систолическое давление не более 120 мм рт.ст. и диастолическое — не более 80 мм рт.ст.
- Прегипертензия — систолическое давление обычно варьирует от 120 до 139 мм рт.ст., диастолическое — от 80 до 89 мм рт.ст. Время от времени возможно повышение артериального давления до 140/90 мм рт.ст. Повреждение органов-мишеней не отмечают.
- Стадия 1. В покое систолическое давление варьирует от 140 до 159 мм рт.ст., диастолическое — от 90 до 99 мм рт.ст.
- Стадия 2. В покое систолическое давление не менее 160 мм рт.ст., диастолическое — не менее 100 мм рт.ст.

Что служит причиной гипертензии?

90% пациентов страдают эссенциальной гипертензией (этиология неизвестна). Остальные 10% пациентов страдают вторичной гипертензией, опосредованной такими заболеваниями, как стеноз почечной артерии, феохромоцитома, болезнь Иценко–Кушинга и коарктация аорты. Факторы окружающей среды, например потребление соли, ожирение и курение, также могут быть причинами гипертензии.

Назовите основные видимые признаки гипертензии.

Таковых нет. Когда у пациента впервые диагностируют гипертензию, особых симптомов не наблюдают.

Каковы потенциальные осложнения гипертензии?

Поражение коронарных артерий, сердечная и почечная недостаточность, инсульт.

Какую формулу используют для расчёта артериального давления?

Артериальное давление = сердечный выброс × общее периферическое сопротивление сосудов.

Что следует из этой формулы?

Лекарственные препараты, снижающие сердечный выброс или общее периферическое сопротивление сосудов, понижают артериальное давление.

Какие основные группы препаратов выделяют для лечения гипертензии?

Средства, уменьшающие активность симпатической нервной системы, — метилдофа, клонидин, гуанфацин, α-адреноблокаторы, β-адреноблокаторы, ганглиоблокаторы и симпатолитики. Препараты этой группы снижают сопротивление сосудов или сердечный выброс.

Диуретики. Петлевые и тиазидные диуретики — одни из самых эффективных препаратов этой группы антигипертензивных средств.

Вазодилататоры — гидралазин, миноксидил, нитропруссид натрия, диазоксид и блокаторы кальциевых каналов. Эти препараты снижают сопротивление сосудов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II — каптоприл, эналаприл, лизиноприл и лозартан. Данные препараты понижают периферическое сопротивление сосудов. Однако в их присутствии уменьшается объём циркулирующей крови из-за снижения секреции альдостерона.

На рис. 20-1 показана локализация действия основных антигипертензивных средств.

Рис. 20–1. Места действия основных классов антигипертензивных препаратов. (Публикуется с изменениями с разрешения Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*. — 9th ed. — New York: McGraw-Hill, 2004.)

СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Метилдофа (альдомет)

Опишите механизм действия препарата.

Метилдофа стимулирует центральные α_2-адренорецепторы и ингибирует высвобождение норадреналина.

Каков основной эффект препарата?

Снижение симпатической регуляции приводит к уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления. Препарат также несколько снижает сердечный выброс.

Как вводят препарат?

Внутрь или внутривенно.

Каковы показания к применению препарата?

Умеренная гипертензия. Препарат часто назначают пациентам с почечной недостаточностью, так как он не снижает почечный кровоток. Он также безопасен для беременных.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Гемолитическая анемия (об этом заболевании может свидетельствовать положительная реакция Кумбса при приёме препарата).
- Галакторея (связана с увеличением высвобождения пролактина).
- Отёк.
- Седативный эффект.
- Импотенция.
- Сухость во рту.
- Гепатит.

Клонидин (катапрес)

Опишите механизм действия препарата.

Как и метилдофа, клонидин стимулирует α_2-адренорецепторы, что приводит к снижению центрального адренергического влияния. Его антигипертензивный эффект проявляется вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления. Однако он также уменьшает частоту сердечного ритма и сердечный выброс.

Для чего применяют препарат?

Для лечения лёгкой и умеренной гипертензии (препарат второго ряда).

Каковы способы введения препарата?

Внутрь, внутривенно или трансдермально (для пролонгированного применения).

Каковы побочные эффекты клонидина?

- Седативный эффект.
- Головокружение.
- Сухость во рту.
- Реакция отдачи (резкое повышение давления после внезапной отмены препарата. Может быть устранена с помощью лабеталола или нитропруссида натрия.

Брадикардия (особенно у пациентов с нарушением проводимости атриовентрикулярного узла).

Какие лекарственные взаимодействия препарата необходимо учитывать?

Клонидин не следует применять совместно с препаратами трициклического ряда, так как это может ингибировать его действие.

ГУАНАФАЦИН (ТЕНЕКС)

Что представляет собой препарат?

Антигипертензивный препарат центрального действия, по механизму действия и побочным эффектам похожий на клонидин.

α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Для более подробной информации см. гл. 9 «Адреноблокаторы».

Приведите несколько примеров α-адреноблокаторов.

- Празозин (минипресс).
- Теразозин (гитрин).
- Доксазозин (кардура▲).

Каков механизм действия препаратов?

Они блокируют α_1-адренорецепторы.

С чем связано антигипертензивное действие препаратов?

Антигипертензивный эффект преимущественно связан со снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Эти препараты оказывают небольшое влияние на сердечный выброс.

Каковы показания к применению α_1-адреноблокаторов.

- Умеренная гипертензия.
- Доброкачественная гипертрофия предстательной железы (для расслабления гладкой мускулатуры в шейке пузыря).

Каковы побочные эффекты празозина и его синтетических аналогов?

- Головокружение.
- Ортостатическая гипотензия, особенно после первой дозы (эффект первой дозы).
- Головные боли.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Для получения более подробной информации о β-блокаторах см. гл. 9 «Адреноблокаторы».

Приведите несколько примеров β-адреноблокаторов.

- Пропранолол.
- Метопролол.
- Атенолол.
- Лабеталол (блокатор и α-, и β-рецепторов).
- Карведилол.

Опишите механизм действия препаратов.

Блокируют β_1- и β_2-адренорецепторы.

Каковы показания к применению препаратов?

β-Адреноблокаторы — препараты первого ряда для лечения слабой и умеренной гипертензии, а также сопутствующих заболеваний, таких как стенокардия или хроническая сердечная недостаточность. Препараты наиболее эффективны у лиц европеоидной расы и молодого населения. β-адреноблокаторы также применяют при повышенном уровне ренина, так как они снижают его высвобождение (рис. 20-2).

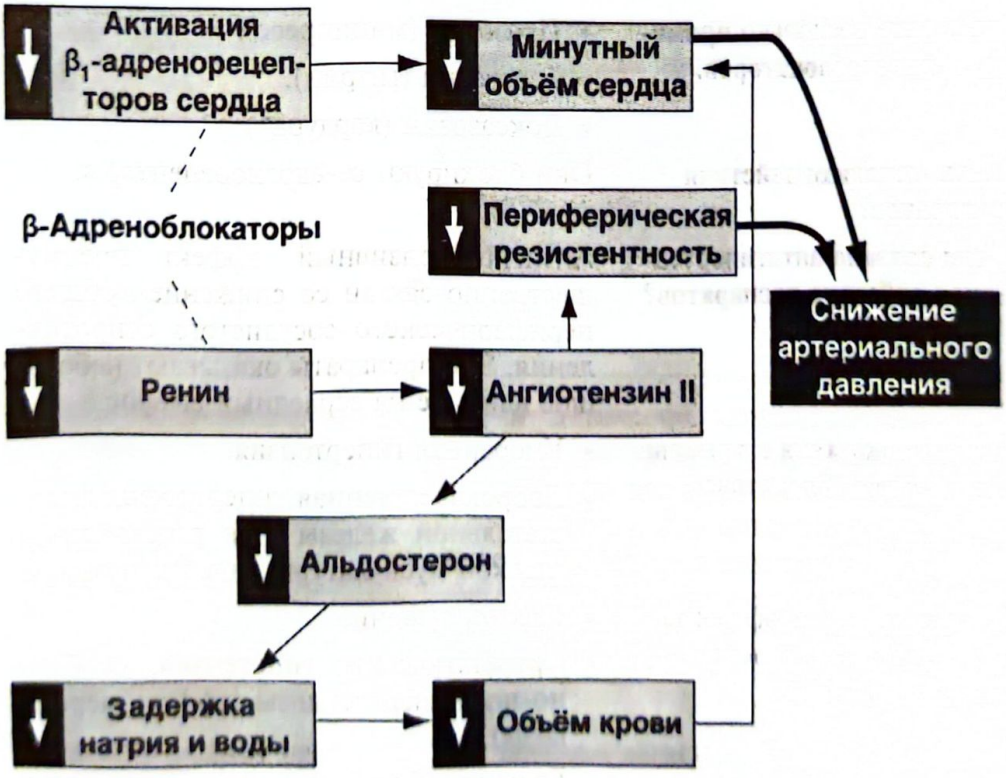


Рис. 20-2. Механизм действия β-адреноблокаторов. [Публикуется с изменениями с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews:Pharmacology*. – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 218.]

Назовите противопоказания к применению препаратов.

Противопоказаны пациентам с заболеваниями периферических сосудов, астмой и острой сердечной недостаточностью.

Каковы побочные эффекты препаратов?

Седативный эффект.

Усталость.

Бронхоспазм.

Импотенция.

Возможно снижение уровня липопротеинов высокой плотности и увеличение содержания триглицеридов плазмы.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Для дополнительной информации см. гл. 7 «Холиноблокаторы».

Приведите два примера ганглиоблокаторов.

Тримстафан и гексаметонин.

Каковы показания к применению препаратов.

В настоящее время эти препараты не используют для лечения гипертензии из-за многочисленных побочных эффектов.

Опишите побочные эффекты препаратов.

Блокада парасимпатической нервной системы (нарушение мочевыделения, моторики кишечника, аккомодации и т.д.) и симпатической нервной системы (половая дисфункция и ортостатическая гипотензия).

СИМПАТОЛИТИКИ

Для дополнительной информации об этой группе препаратов см. гл. 9 «Адреноблокаторы».

Приведите два примера препаратов.

Резерпин и гуанетидин.

Каков механизм действия симпатолитиков?

Эти препараты блокируют высвобождение депонированного норадреналина.

Опишите их клиническую роль в гипертензии.

Оба препарата очень редко используют для лечения гипертензии из-за низкой эффективности и существенных побочных эффектов.

ДИУРЕТИКИ

Для получения дополнительной информации о диуретиках см. гл. 23 «Диуретики».

Какие виды диуретиков чаще всего используют в качестве антигипертензивных средств?

Хотя для лечения гипертензии возможно использование всех диуретиков перорального применения, чаще всего применяют тиазидные и петлевые диуретики из-за высокой эффективности.

Как используют диуретики в терапии?

Тиазидные диуретики часто назначают как препараты первого ряда при лёгкой и умеренной гипертензии.

Каковы побочные эффекты препаратов?

Выведение калия (самый распространённый эффект).

Возможны нарушение толерантности к глюкозе и увеличение концентрации липидов в плазме крови.

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

ГИДРАЛАЗИН (АПРЕЗОЛИН)

Опишите механизм действия препарата.

Препарат вызывает расширение артериол поперечнополосатой мускулатуры за счёт прямого миотропного действия. Это приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов. В результате снижения общего периферического сопротивления сосудов возникают рефлекторная тахикардия и задержка жидкости в организме (отёки). Для устранения симпатических эффектов часто назначают β-адреноблокаторы.

Для чего используют гидралазин?

Для лечения умеренной гипертензии и застойной сердечной недостаточности.

Опишите побочные эффекты препарата.

- Синдром, напоминающий системную красную волчанку.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы — гипотензия, рефлекторная тахикардия, сердцебиение, стенокардия.
- Головные боли.
- Тошнота.
- Диарея.

МИНОКСИДИЛ (ЛОНИТЕН)

Каков механизм действия препарата?

Миноксидил — эффективное сосудорасширяющее средство. Активирует (открывает) калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации и расслаблению гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Опишите показания к применению препарата.

- Острая гипертензия, плохо поддающаяся лечению другими препаратами.
- Пересадка волос (рогаин).
- Как и гидралазин, миноксидил часто применяют вместе с β-адреноблокаторами и диуретиками.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Отёки из-за задержки натрия и воды.
- Рефлекторная тахикардия.
- Усталость.
- Головные боли.
- Гипертрихоз (усиление роста волос).

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ

Опишите механизм действия препарата.

Нитропруссид натрия вызывает высвобождение оксида азота, что стимулирует фермент гуанилилциклазу и увеличивает выработку внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Это приводит к уменьшению ионов кальция внутри клетки и последующему расслаблению гладкой мускулатуры сосудов (как артерий, так и вен).

Каковы показания к применению препарата?

Гипертонические кризы и застойная сердечная недостаточность.

Способ введения препарата.

Внутривенно.

Опишите побочные эффекты препарата.

- Гипотензия.
- Метаболический ацидоз.
- Отравление цианидами, образующимися при метаболизме нитропруссида натрия. При таком отравлении применяют роданезу — фермент, катализирующий реакцию между цианидами и тиосульфатом, в результате которой образуется менее токсичный метаболит тиоционат.

ДИАЗОКСИД

Каков основной механизм действия препарата?

Диазоксид открывает калиевые каналы и вызывает гиперполяризацию мембраны, предотвращая таким образом сокращение гладкой мускулатуры артериальных сосудов.

Какое ещё действие оказывает диазоксид?

Он блокирует высвобождение инсулина из поджелудочной железы.

Как вводят препарат?

Внутривенно.

Каковы показания к применению?

Гипертонические кризы.

Опишите побочные эффекты препарата.

- Гипотензия.
- Рефлекторная тахикардия.
- Гипергликемия.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Для дополнительной информациии о блокаторах кальциевых каналов см. гл. 22 «Средства, применяемые при хронической застойной сердечной недостаточности».

Приведите несколько примеров препаратов данной группы.

- Нифедипин.
- Верапамил.
- Дилтиазем.

Опишите механизм действия препаратов.

Они уменьшают поступление ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры. Нифедипин — наиболее селективный препарат в отношении периферических сосудов.

Каковы побочные эффекты препаратов?

- Запор.
- Головные боли.
- Головокружение.

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Что представляют собой эти препараты?

Ингибиторы АПФ — это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

В отношении какой физиологической системы активны ингибиторы АПФ?

В отношении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Опишите эту систему.

Ренин — это фермент, действующий на субстрат ангиотензиноген и превращающий его в ангиотензин I, который затем превращается в ангиотензин II в лёгких под действием АПФ (пептидилдипептидазы А).

Ангиотензин II оказывает сильное сосудосуживающее действие и стимулирует высвобождение альдостерона. На рис. 20-3 представлены механизмы действия ангиотензиногена и кининогена.

Приведите несколько примеров ингибиторов АПФ.

- Каптоприл (капотен®) — прототип.
- Лизиноприл (принивил, зестрил).
- Эналаприл (вазотек).
- Беназеприл (лотенсин).

Каков механизм действия препаратов?

Ингибиторы АПФ блокируют превращение ангиотензин I в ангиотензин II, а также увеличивают уровень брадикинина — сильного сосудорасширяющего средства (см. рис. 20-3). Эти препараты не влияют на сердечный выброс и частоту сердечных сокращений.

В каких случаях назначают ингибиторы АПФ?

- Лёгкая и умеренная гипертензия.
- Застойная сердечная недостаточность (эффекты вазодилатации).
- Диабетическая нефропатия.

Как всасывается каптоприл? Каптоприл хорошо всасывается при приёме внутрь, не проникает в ЦНС.

Как выводится каптоприл? Преимущественно с мочой.

Каковы побочные эффекты препаратов?

- Головокружение.
- Кашель.
- Ангионевротический отёк (отёк Квинке).

Можно ли применять ингибиторы АПФ беременным? Нет. Во II и III триместрах беременности возможны гипотензия, анурия и пороки развития у плода.

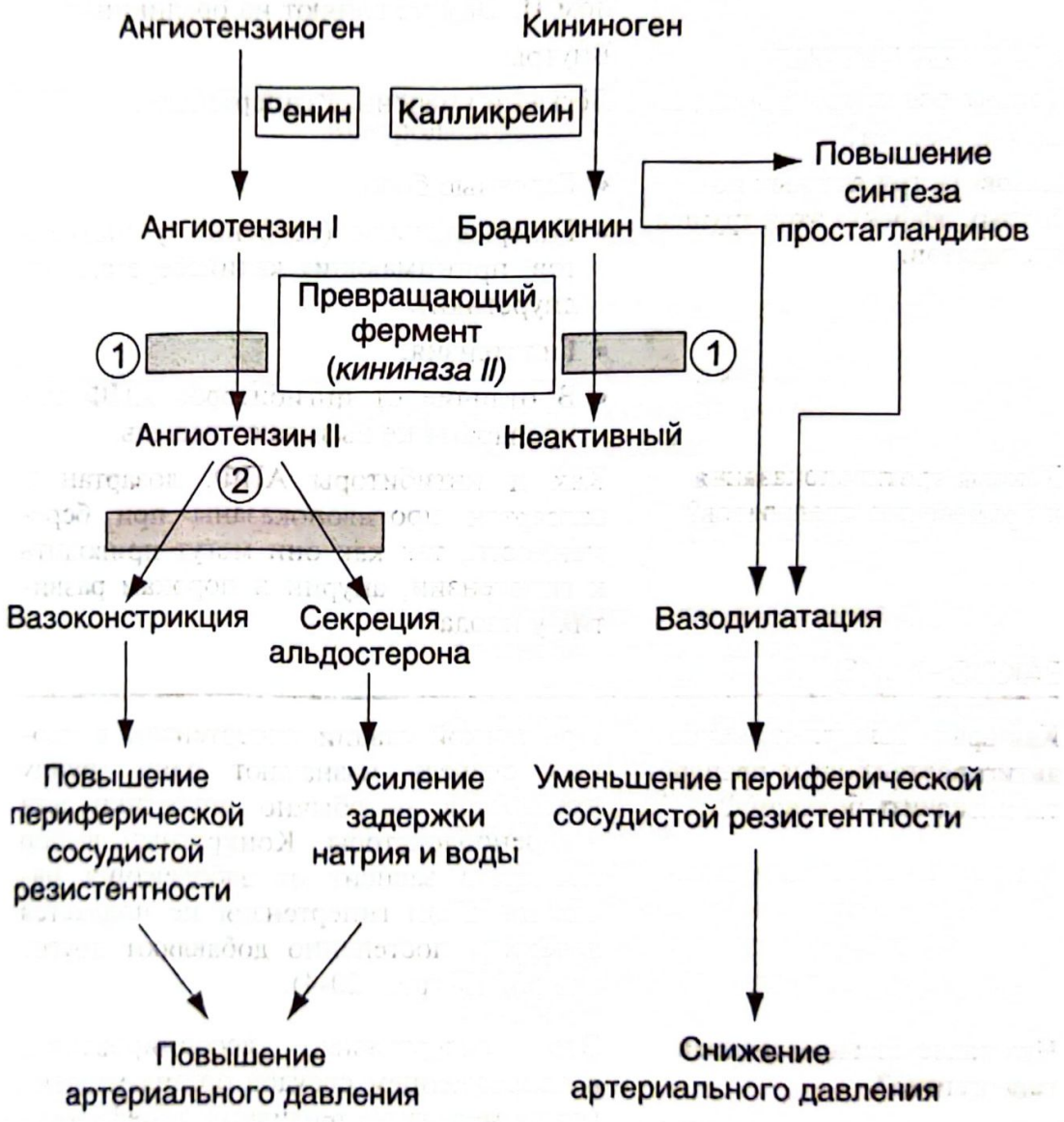


Рис. 20-3. Механизм действия ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов. 1 – место блокады АПФ; 2 – место блокады рецепторов. (Публикуется с изменениями с разрешения Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*. – 9th ed. – New York: McGraw-Hill, 2004.)

Какие лекарственные взаимодействия препарата необходимо принимать во внимание?

Нестероидные противовоспалительные препараты могут снижать сосудорасширяющий эффект ингибиторов АПФ из-за блокады действия брадикинина.

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Назовите четыре антагониста рецепторов ангиотензина II.

- Лозартан (козаар®) — прототип.
- Валсартан (диован®).
- Кандесартан (атаканд®).
- Ирбесартан (авапро).

Опишите механизм действия этих препаратов.

Они блокируют рецепторы ангиотензина II, таким образом препятствуя сужению сосудов и ингибируя секрецию альдостерона, индуцированную ангиотензином II. Они не влияют на брадикинин.

Как вводят препарат?

Внутрь.

Каковы показания к применению препарата?

Лёгкая и умеренная гипертензия.

Назовите три главных побочных эффекта этой группы препаратов.

- Головные боли.
- Гиперкалиемия (особенно у пациентов, принимающих калийсберегающие диуретики).
- Гипотензия.
- В отличие от ингибиторов АПФ эти препараты не вызывают кашель.

Каковы противопоказания к применению препаратов?

Как и ингибиторы АПФ, лозартан и валсартан противопоказаны при беременности, так как они могут приводить к гипотензии, анурии и порокам развития у плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как врачи выбирают, какие антигипертензивные препараты назначить больному?

При лёгкой стадии гипертензии в первую очередь назначают одну группу препаратов — обычно диуретики или β-адреноблокаторы. Конкретный выбор препарата зависит от заболевания пациента. Если гипертензия не поддаётся лечению, постепенно добавляют другие препараты (рис. 20-4).

Что такое злокачественная гипертензия?

Это гипертензия, ассоциированная с повреждением сосудов органа-мишени (например, гипертензивной энцефалопатией, кровоизлиянием в сетчатку, стенокардией).

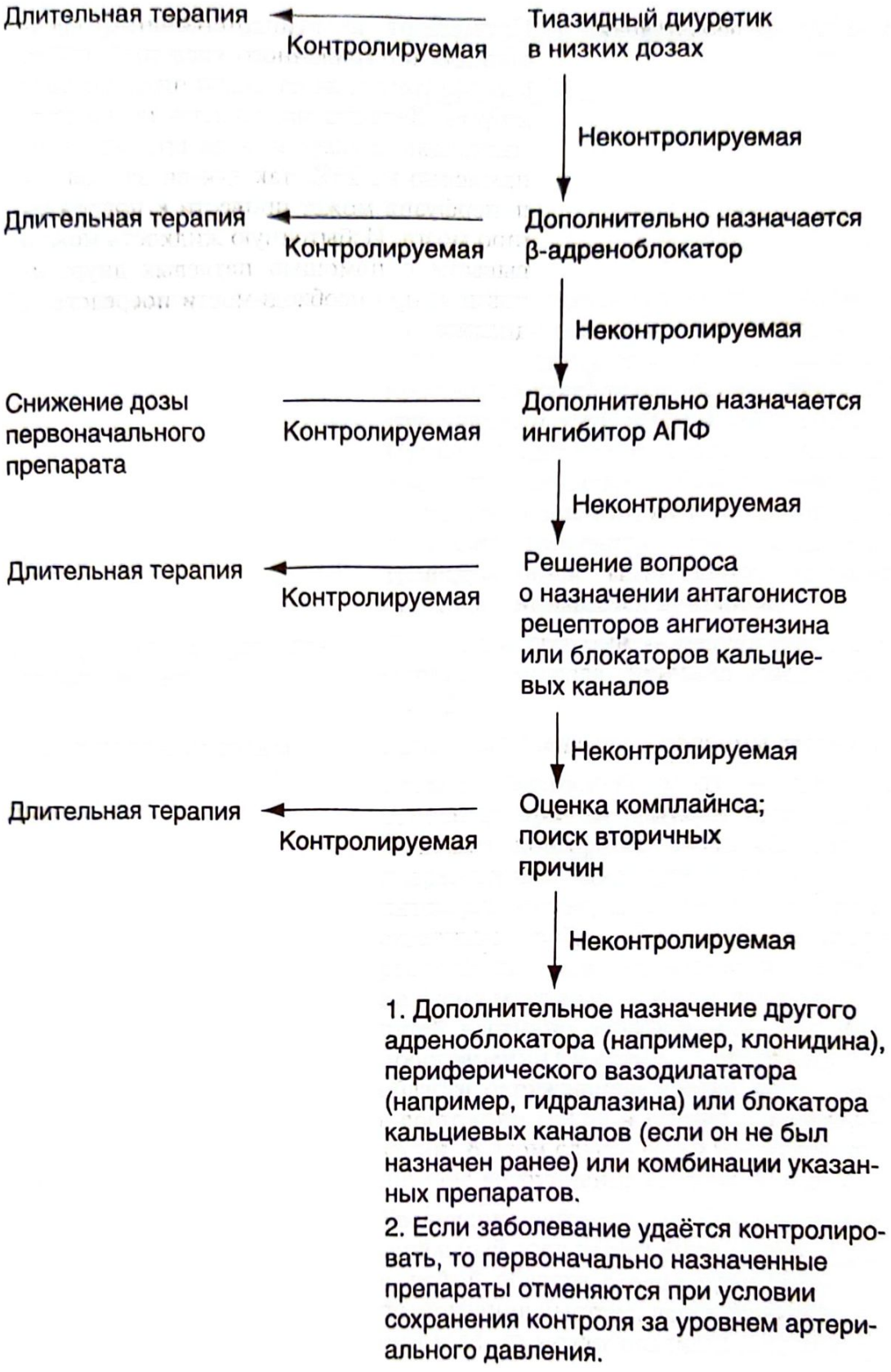


Рис. 20-4. Схема лечения пациента с артериальной гипертензией без признаков гиперволемии, которым не показана специфическая терапия. (Публикуется с изменениями с разрешения Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J., et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. – 14th ed. – New York: McGraw-Hill, 1997.)

Как лечат эти заболевания? Применяют антигипертензивные средства для внутривенного введения, такие, как диазоксид, лабеталол и нитропруссид натрия. Лечение направлено не на нормализацию давления, а на его снижение примерно на 25%, так как внезапная гипоперфузия может привести к повреждению мозга. Избыточную жидкость можно вывести с помощью петлевых диуретиков или при необходимости посредством диализа.

21 Антиаритмические средства

Что такое аритмия?

В здоровом сердце инициация сердечного ритма происходит в синоатриальном узле. Генерирующиеся в нём импульсы проводятся через предсердия в атриовентрикулярный узел, а затем через волокна Пуркинье поступают в рабочие кардиомиоциты желудочков. Любой ритм сердечных сокращений, не инициирующийся в синоатриальном узле или не контролирующийся вегетативной нервной системой, называется аритмией.

Почему аритмии сердца настолько важны?

Сердечные аритмии — первая после инфаркта миокарда причина смертности в США.

Как возникают аритмии?

Различают следующие причины аритмий.

Reentry (повторный вход) — одна из основных причин аритмий (рис. 21-1). Феномен повторного входа обусловлен повреждением миокарда, которое препятствует проведению импульсов естественным путём. Потенциал действия распространяется несколькими путями по всему миокарду. Однако, если один из путей частично заблокирован, при распространении импульса по повреждённой области окружающие клетки могут быть в состоянии покоя и готовы к деполяризации. В этом случае будет возникать повторное возбуждение сердечной ткани.

Увеличение автоматизма. Обычно синоатриальный узел задаёт ритм сердца. Если в другой области сердца происходит деполяризация быстрее, чем в синоатриальном узле, то может возникнуть аритмия.

Как возникают аритмии?

Триггерный автоматизм. Иногда (в результате длительной ишемии, интоксикации сердечными гликозидами, адренергического стресса) нормальный потенциал действия сердца может прерываться или следовать за изменённой фазой деполяризации. Этот изменённый повторный потенциал действия возникает только после нормального триггерного зубца, и поэтому такой ритм называется триггерным.

Назовите два различных по электрофизиологической структуре типа волокон проводящей системы сердца?

Волокна с быстрым и с медленным ответом.

Где располагаются разные типы волокон?

Волокна медленного ответа располагаются в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах. Волокна быстрого ответа находятся в миокарде и клетках Пуркинье.

Опишите стадии потенциала действия быстрого ответа.

Фаза 0 — быстрая деполяризация. Потенциалзависимые Na^+-каналы открываются, по ним в клетку входят ионы Na^+.

Фаза 1 — начальная реполяризация. Na^+-каналы инактивируются, начинают открываться K^+-каналы, что приводит к выходу из клетки ионов K^+ и Cl^-.

Фаза 2 — плато. Одинаковая интенсивность входа ионов Ca^{2+} и выхода ионов K^+ из клетки приводит к появлению плато, наличие которого отличает потенциал действия проводящей системы сердца.

Фаза 3 — быстрая реполяризация. Выход ионов K^+ и инактивация Ca^{2+}-каналов.

Фаза 4 — диастолическая деполяризация. За счёт выхода ионов K^+ и медленного входа в клетку ионов Na^+ и Ca^{2+} поддерживается потенциал покоя.

Чем отличается потенциал действия волокон медленного ответа от потенциала действия волокон быстрого ответа?

Потенциал действия волокон синоатриального и атриовентрикулярного узлов отличается малой крутизной фазы 0, меньшим значением потенциала действия и меньшей длительностью плато. В этих узлах нет быстрых натриевых каналов, и потенциал действия обусловлен открытием Ca^{2+}-каналов (рис. 21-2).

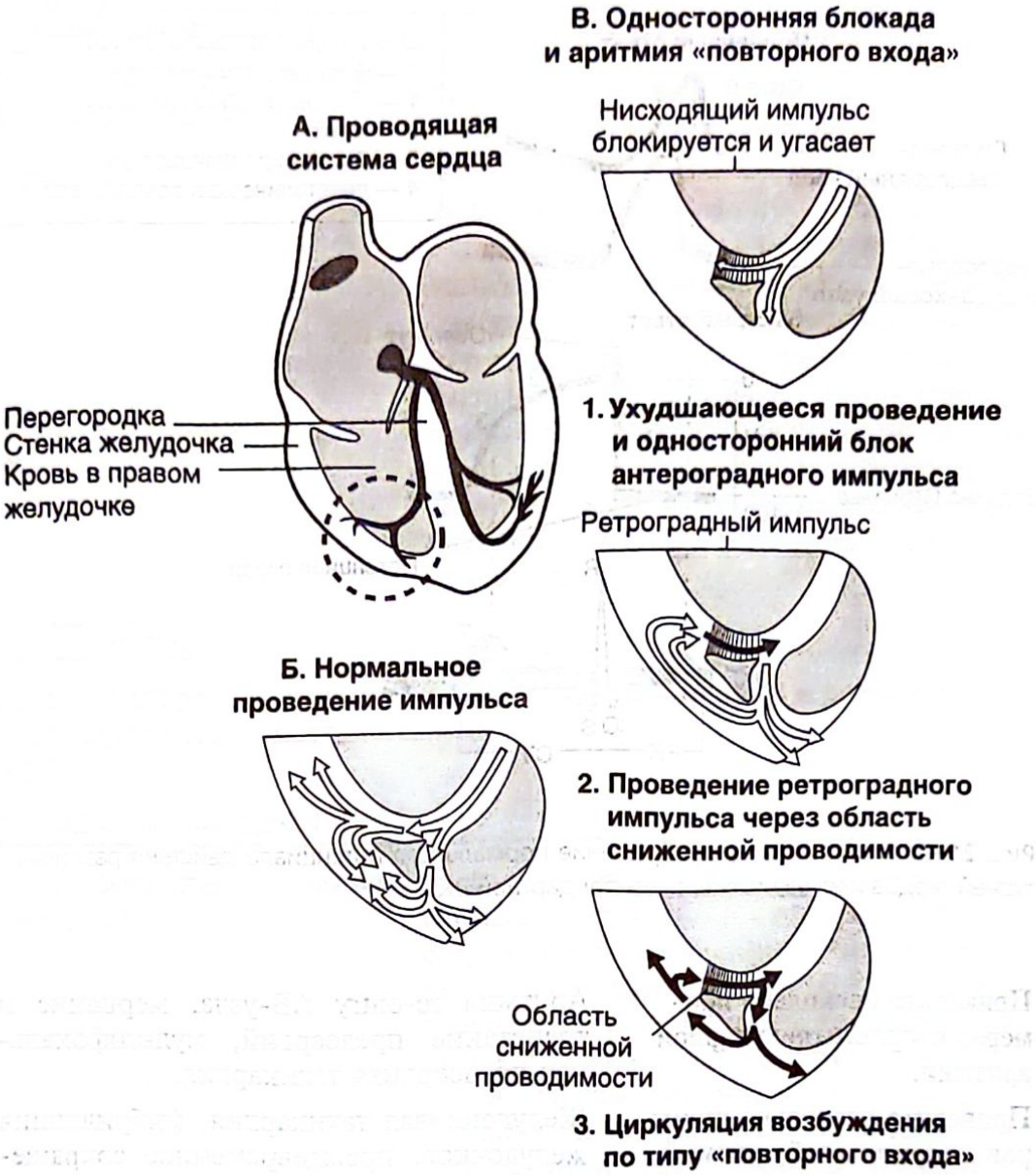


Рис. 21-1. Схематичное изображение односторонней блокады сердца и механизм аритмии повторного входа — наиболее распространённого типа аритмий. А — проводящая система сердца: на выделенной пунктиром области (увеличена на других изображениях) показано разветвление одиночного волокна Пуркинье на мелкие ветви в месте его входа в стенку желудочка; Б — нормальное прохождение и путь импульса, проходящего по ответвлениям волокна Пуркинье. В месте бифуркации волокна Пуркинье импульс разделяется на части (встречаясь, они гасят друг друга) после возбуждения мышцы желудочка; В — нормальный импульс встречает область односторонней блокады проведения (заблокирована область подавления) на пути одного из ответвлений. Как показано стрелками, импульс, идущий через область подавления (1), слишком слаб и не способен проводиться через участок блокады. В противоположность этому импульс, идущий через область с нормальной проводимостью, способен возбудить всю стенку желудочка (2). Так как стенка желудочка состоит из большого числа клеток, при сильной деполяризации импульс способен проводиться в повреждённую область, и в результате возникает ретроградный импульс (изображён чёрными стрелками на рис. 2 и 3). Ретроградный импульс может распространяться дальше, если встретит возбудимые ткани, так как рефрактерный период короче, чем время проведения. Этот импульс затем будет повторно возбуждать ткань миокарда, через которую сможет пройти. Затем возбуждение циркулирует по типу повторного входа (показано чёрными стрелками на рис. 3). (Публикуется с разрешения по Katzung B.G. *Basic and Clinical Pharmacology.* — 7th ed. — Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998. — P. 225.)

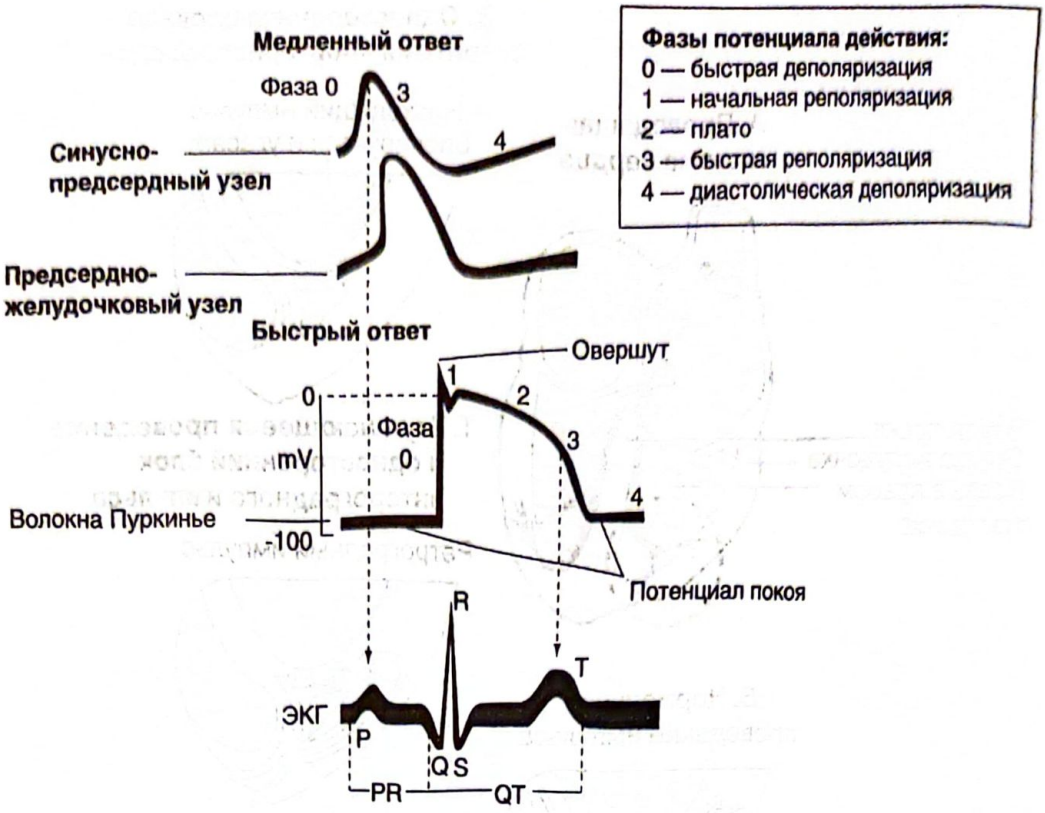


Рис. 21–2. Схематическое изображение нормального потенциала действия различных тканей сердца и их взаимосвязь со стандартной ЭКГ.

Приведите несколько примеров суправентрикулярной аритмии.

Аритмия re-entry АВ-узла, мерцание и трепетание предсердий, мультифокальная предсердная тахикардия.

Приведите несколько примеров желудочковой аритмии.

Желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, преждевременное сокращение желудочков.

Каков общий механизм действия противоаритмических препаратов?

Купирование аритмии происходит за счёт блокирования либо вегетативных функций, либо специфических ионных каналов.

Перечислите четыре класса антиаритмиков.

I — блокаторы натриевых каналов.

II — β-адреноблокаторы.

III — блокаторы калиевых каналов.

IV — блокаторы кальциевых каналов.

Некоторые лекарства, такие, как соталол и амиодарон, проявляют свойства сразу нескольких классов. Другие же, например дигоксин и сульфат магния, не принадлежат ни к одному из классов.

АНТИАРИТМИКИ I КЛАССА – БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

Как классифицируют антиаритмики I класса?

Их подразделяют на группы I_A, I_B и I_C в зависимости от их влияния на потенциал действия.

Антиаритмики класса I_A увеличивают длительность потенциала действия, замедляя фазу деполяризации 0. Препараты класса I_B уменьшают продолжительность потенциала действия, укорачивая фазу 3. Антиаритмики класса I_C незначительно влияют на продолжительность потенциала действия. Они главным образом снижают автоматизм, увеличивая пороговый потенциал, и замедляют скорость проведения импульса.

ПОДГРУППА I_A

Какие препараты относят к антиаритмикам подгруппы I_A?

Квинидин, прокаинамид и дизопирамид.

Квинидин (квинидекс)

Каков механизм действия квинидина?

Квинидин взаимодействует с активированными натриевыми каналами, препятствуя поступлению натрия. Это замедляет фазу 0 и снижает порог фазы 4. В результате импульсация в тканях, деполяризующихся с повышенной частотой, подавляется в большей степени, чем импульсация в тканях, деполяризующихся с нормальной частотой. Такое свойство препарата называют зависимой от использования блокадой (*use-dependent block*). Квинидин также ингибирует калиевые токи и увеличивает время реполяризации.

Каковы показания к применению квинидина?

Желудочковая тахикардия и наджелудочковая аритмия (в большинстве случаев мерцательная аритмия и трепетание предсердий).

Как препарат влияет на ЭКГ?

Квинидин увеличивает интервал $Q–T$.

Как вводят препарат?

Внутрь.

Как метаболизируется препарат?

В печени. Период полужизни составляет 6–8 ч.

Каковы побочные эффекты квинидина?

Экстракардиальные эффекты.

- Со стороны ЖКТ — диарея, часто тошнота и рвота.
- Цинхонизм (отравление хинидином). Его симптомами служат затуманенное зрение, головокружение, головные боли и шум в ушах.
- Хинидиновый обморок. Симптомы: периодическое головокружение, обмороки.
- Тромбоцитопеническая пурпура.

Кардиальные эффекты.

- Аритмия типа *torsades de pointes* («пируэт» — желудочковая тахиаритмия с удлинением интервала $Q-T$).
- Аритмогенное действие — атриовентрикулярный блок, остановка сердца.

Взаимодействует ли квинидин с другими препаратами?

Квинидин увеличивает содержание в плазме дигоксина и антикоагулянтов непрямого действия. Фенобарбитал и фенитоин снижают содержание квинидина в плазме крови.

Прокаинамид (пронестил)

Каковы показания к применению прокаинамида?

Препарат используют для лечения желудочковых и наджелудочковых аритмий.

Как метаболизируется прокаинамид?

Часть прокаинамида метаболизируется в печени до IV-ацетилпрокаинамида, обладающего свойствами препаратов III подгруппы антиаритмиков. Этот метаболит может вызывать трепетание/мерцание.

Как вводят прокаинамид?

Внутрь или внутривенно; может вызывать выраженную гипотензию.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Волчаночный синдром, который вначале проявляется как покраснение кожных покровов и боль в мелких суставах. Влияние на почки не характерно.
- Возможны плеврит и перикардит.
- Токсические эффекты могут проявляться асистолией, психозом и галлюцинациями.
- Аритмии по типу *torsades de pointes*.

Дизопирамид (норпас)

Опишите механизм действия препарата. Очень похож на квинидин. Особенности: вызывает более сильный отрицательный инотропный эффект и обладает выраженными антихолинергическими свойствами.

Как вводят дизопирамид? Внутривенно и внутрь.

Для чего применяют препарат? Для лечения желудочковых и наджелудочковых аритмий.

Опишите метаболизм препарата. Большая его часть выводится с мочой в неизменённом виде, небольшая часть препарата метаболизируется в печени.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Холиноблокирующее действие — сухость во рту, задержка мочевыведения, запор, риск глаукомы.
- Аритмия по типу *torsades de pointes.*
- Сердечная недостаточность у пациентов с дисфункцией левого желудочка.
- Простатизм.

ПОДГРУППА I_B

Какие препараты относятся к подгруппе I_B?

- Лидокаин.
- Токаинид.
- Мексилетин.
- Фенитоин.

Лидокаин (ксилокаин)

На какие ионные каналы действует лидокаин? Лидокаин блокирует и открытые, и инактивированные натриевые каналы, но в большей степени влияет на последние. Он также укорачивает реполяризацию (уменьшает продолжительность и наклон фазы 3).

В каких случаях применяют этот препарат? Лидокаин применяют как средство экстренной помощи при желудочковых аритмиях, особенно у пациентов с инфарктом миокарда. Лидокаин обладает определённым сродством к ишемизированным участкам миокарда. Клиническая практика показывает, что это не самый эффективный препарат. Именно поэтому мы по мере возможности используем амиодарон. Лидокаин также применяют как местный анестетик.

Как вводят лидокаин? Внутривенно.

Опишите метаболизм лидокаина. Лидокаин подвергается экстенсивному пресистемному метаболизму (при первом прохождении через печень). Дозировка должна быть снижена у пациентов, больных гепатитом.

Как влияет препарат на ЭКГ? Обычно он не влияет на продолжительность интервалов *P–R* или *QRS*.

Наблюдают ли какие-либо побочные эффекты при введении препарата?

- Со стороны ЦНС — сонливость, онемение, несвязная речь и судороги.
- Нистагм служит ранним признаком отравления лидокаином. Возможны сердечные аритмии.

Токаинид (тонокард)

Каковы показания к применению? Токаинид применяют преимущественно для лечения желудочковых аритмий.

Как вводят препарат? Внутрь.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Кардиальные эффекты — брадикардия, тахикардия, атриовентрикулярный блок, гипотензия, желудочковая тахикардия.
- Анорексия, тошнота.
- Тремор.
- Фиброз лёгких (редко).
- Аплазия костного мозга (редко).

Мексилетин (мекситил)

Каковы показания к применению препарата? Желудочковые аритмии.

Как вводят препарат? Внутрь.

Назовите побочные эффекты мексилентина.

- Сонливость, нервозность.
- Тошнота и рвота.
- Изменения состава крови.
- Нистагм, тромбоцитопения.
- Лейкопения, агранулоцитоз.

Фенитоин (дилантин)

Как действует препарат? Фенитоин — противосудорожный препарат. Взаимодействует с инактивированными натриевыми каналами и пролонгирует время их пребывания в инактивированном состоянии.

Способ введения препарата. Внутривенно или внутрь.

Каковы основные показания к применению препарата? Предсердные и желудочковые аритмии, связанные с интоксикацией сердечными гликозидами.

Назовите побочные эффекты препарата.
- Со стороны ЦНС — нистагм, атаксия, гиперплазия дёсен (гиперпластический гингивит).
- Возможны тяжёлые заболевания костного мозга и дерматологические реакции.

ПОДГРУППА I_c

Назовите три основных представителя подгруппы I_c?
- Флекаинид.
- Пропафенон.
- Морацизин.

Флекаинид (тамбокор)

Каков механизм действия препарата? Флекаинид блокирует натриевые каналы в волокнах Пуркинье, что уменьшает продолжительность потенциала действия. Он также блокирует калиевые каналы в кардиомиоцитах желудочков, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия. Суммарное воздействие — минимальные изменения в продолжительности потенциала действия.

В каких случаях применяют флекаинид? Для лечения опасной для жизни желудочковой аритмии у пациентов, не имеющих структурных изменений миокарда.

Назовите побочные эффекты флекаинида.
- Аритмогенное действие. Исследования Комитета по лечению сердечных аритмий (*The Cardiac Arrhythmia Suppressor Trial*) показали, что флекаинид повышает смертность пациентов, недавно перенёсших инфаркт миокарда и страдающих бессимптомной желудочковой аритмией. Таким образом, препарат применяют в крайних случаях.
- Эффекты со стороны ЦНС — затуманенное зрение, головные боли.
- Блокада сердца у пациентов с нарушением проводимости сердца.

Пропафенон (ритмол)

Каковы показания к применению препарата? Наджелудочковая и желудочковая аритмии.

Опишите механизм действия препарата. Пропафенон обладает таким же механизмом действия, как и флекаинид, а также обладает β-адреноблокирующим действием.

Как метаболизируется пропафенон? Метаболизируется в печени. Метаболизм может быть быстрым или медленным. В последнем случае препарат аккумулируется и проявляет токсичность. Очень важно следить за уровнем препарата в плазме крови.

Каковы главные побочные эффекты препарата?
- Аритмогенное действие.
- β-Адреноблокирующее действие (бронхоспазм, брадикардия).

Морацизин (этмозин♠)

Опишите механизм действия препарата. Похож на механизм действия флекаинида.

Каковы показания к применению препарата? Острые желудочковые аритмии.

Каковы побочные эффекты морацизина? Аритмогенное действие.

АНТИАРИТМИКИ II КЛАССА – β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Для более подробного описания группы препаратов см. гл. 9 — «Адреноблокаторы».

Приведите несколько примеров препаратов этой группы.
- Пропранолол.
- Метопролол.
- Атенолол.
- Эсмолол.

Как влияют препараты на потенциал действия? Препараты II класса снижают фазу 4 (делают её более электроотрицательной) и таким образом подавляют автоматизм и уменьшают частоту сердечных сокращений.

Для чего применяют эти препараты? β-Адреноблокаторы эффективны для предупреждения аритмий после инфаркта. Кроме того, эти препараты используют для лечения желудочковых и наджелудочковых тахиаритмий.

ЭСМОЛОЛ

Когда применяют этот препарат? Эсмолол принадлежит к β-адреноблокатором короткого действия. Это типичное средство для лечения острых хирургических аритмий.

АНТИАРИТМИКИ III КЛАССА – БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Какие препараты относят к этой группе?

- Соталол.
- Бретилиум.
- Амиодарон.
- Ибутилид.
- Дофетилид.

Опишите механизм действия препартов.

Препараты III класса блокируют калиевые каналы, что приводит к удлинению фазы 3 потенциала действия.

СОТАЛОЛ

Каков механизм действия препарата?

Соталол снижает автоматизм, замедляет проводимость атриовентрикулярного узла и увеличивает его рефрактерный период, блокируя калиевые каналы и умеренно блокируя β-адренорецепторы.

Каковы показания к применению препарата?

Соталол используют для лечения желудочковой тахиаритмии и наджелудочковой аритмии. Препарат снижает смертность пациентов с такими аритмиями.

БРЕТИЛИУМ

Опишите механизм действия препарата.

Бретилиум пролонгирует потенциал действия желудочков и эффективный рефрактерный период. Он также блокирует высвобождение норадреналина.

Назовите показания к применению препарата.

Бретилиум применяют для лечения рефрактерной фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии при остановке сердца. Данный препарат используют очень редко.

Каковы побочные эффекты препарата?

Ортостатическая (постуральная) гипотензия.

АМИОДАРОН (КОРДАРОН▲)

Что представляет собой амиодарон?

Препарат по структуре напоминает тиреоидный гормон.

Опишите механизм его действия.

Амиодарон проявляет свойства препаратов I и IV группы, но в большей степени — препаратов III группы.

Каковы показания к применению препарата?

Рефрактерные предсердные трепетания/мерцания, желудочковая тахиаритмия.

Как вводят амиодарон?

Внутрь или внутривенно.

Каковы побочные эффекты амиодарона?

- Интерстициальный фиброз лёгких.
- Тремор, атаксия (со стороны ЦНС).
- Некроз клеток печени.
- Фотосенсибилизация.
- Отложения микрокристаллов препарата в роговице.
- Дисфункция щитовидной железы (гипо- или гипертиреоидизм).
- Тёмная пигментация, вызванная накоплением йодидов.
- До начала лечения пациентам необходимо сдать печёночные и лёгочные пробы и сделать проверку щитовидной железы. Обязательно постоянное наблюдение у врачей.

ИБУТИЛИД (КОРВЕРТ)

Каковы показания к применению препарата? Трепетание предсердий и мерцательная аритмия.

Как вводят препарат? Внутривенно.

Каковы побочные эффекты препарата? Аритмия по типу *torsades de pointes.*

ДОФЕТИЛИД (ТИКОЗИН)

Каковы показания к применению препарата? Поддержание синусового ритма у пациентов с трепетанием предсердий и мерцательной аритмией.

Каковы побочные эффекты препарата? Аритмия по типу *torsades de pointes.*

АНТИАРИТМИКИ IV КЛАССА – БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Какие препараты относят к этой группе?

- Верапамил.
- Дилтиазем.
- Нифедипин.

Опишите механизм действия препаратов. Эти препараты являются блокаторами кальциевых каналов L-типа. Они снижают автоматизм синоатриального узла и проводимость атриовентрикулярного узла, а также уменьшают скорость спонтанной деполяризации (фазы 4) и увеличивают эффективный рефрактерный период. Верапамил проявляет наибольшую активность по отношению к ткани сердца.

При каких аритмиях применяют блокаторы кальциевых каналов?

Наджелудочковые аритмии (трепетание и мерцание предсердий).

Каковы главные побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов?

- Брадикардия.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Гипотензия.
- Сонливость.
- Запор.

Для дополнительной информации см. гл. 20 «Антигипертензивные средства».

ДРУГИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ДИГОКСИН (ЛАНОКСИН)

Каков механизм действия препарата?

Дигоксин ингибирует Na^+,K^+-АТФазу в мембране клеток миокарда.

С чем связано антиаритмическое действие дигоксина?

Он увеличивает рефрактерный период и снижает проводимость атриовентрикулярного узла.

Назовите показания к применению препарата.

Наджелудочковая аритмия, застойная сердечная недостаточность.

Каковы побочные эффекты препарата?

Предсердные или желудочковые аритмии (наиболее часто встречается предсердная тахикардия).

Что используют при отравлении дигоксином?

Антитела к дигоксину.

Для более подробной информации о сердечных гликозидах см. гл. 22 «Средства, применяемые при хронической застойной сердечной недостаточности».

МАГНИЯ СУЛЬФАТ

Как магния сульфат предотвращает аритмию?

Механизм изучен недостаточно. Предполагают, что препарат стабилизирует мембраны клеток сердца.

В каких случаях применяют этот препарат?

Для купирования приступов аритмии по типу *torsades de pointes*.

Назовите побочные эффекты препарата.

- Брадикардия.
- Остановка дыхания.
- Гиперемия.
- Головная боль.

АДЕНОЗИН ФОСФАТ (АДЕНОКАРД)

Опишите механизм действия препарата.

Он активирует ацетилхолинзависимые калиевые каналы, особенно в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах. Это приводит к усилению тока калия. При этом происходит укорочение потенциала действия и возникает гиперполяризация, приводящая к снижению автоматизма.

Как вводят препарат?

Внутривенно.

Опишите показания к применению аденозина.

Эффективен для диагностики и лечения пароксизмальной наджелудочковой тахиаритмии в связи с быстрым действием и низкой токсичностью.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Гиперемия.
- Диспноэ.
- Боли в груди.
- Головная боль.

22 Средства, применяемые при хронической застойной сердечной недостаточности

Фармакокинетика и фармакодинамика большинства препаратов, упомянутых в этом разделе, были подробно изложены в других главах этой книги. Пожалуйста, обратите внимание на перекрёстные ссылки.

Дайте определение хронической застойной сердечной недостаточности.

Хроническая застойная сердечная недостаточность (ХЗСН) возникает при несоответствии сердечного выброса метаболическим потребностям организма.

Каковы основные причины ХЗСН?

- Инфаркт миокарда.
- Артериальная гипертензия.
- Аритмии.
- Клапанные пороки сердца.
- Ишемическая болезнь сердца.

Эти состояния либо снижают сократимость сердечной мышцы (инфаркт миокарда, аритмии), либо увеличивают нагрузку на сердце (артериальная гипертензия).

Назовите наиболее распространённые клинические проявления ХЗСН.

Левожелудочковая сердечная недостаточность вызывает отёк лёгких и одышку. Правожелудочковая сердечная недостаточность приводит к увеличению печени (вследствие венозного застоя) и к периферическим отёкам.

Опишите компенсаторные физиологические механизмы, включающиеся при сердечной недостаточности.

- Повышение тонуса симпатической нервной системы, что вызывает тахикардию и увеличение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).
- Снижение почечного кровотока, что приводит к повышенной инкреции альдостерона и, следовательно, к задержке в организме воды и солей.
- Гипертрофия миокарда.

Назовите три основных подхода к фармакотерапии ХЗСН.

- Улучшить сократимость миокарда.
- Снизить преднагрузку на сердце (что снижает потребность миокарда в кислороде).
- Снизить постнагрузку на сердце. Запомните, что сердечный выброс = частота сокращений сердца × ударный объём сердца. Ударный объём сердца зависит от преднагрузки, постнагрузки на сердце и сократимости миокарда.

Какие группы лекарственных средств применяют для лечения ХЗСН?

- Сердечные гликозиды.
- Производные биспиперидина.
- Агонисты β-адренорецепторов.
- Вазодилататоры.
- Диуретики.
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- β-Адреноблокаторы.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Назовите три препарата из группы сердечных гликозидов.

- Дигоксин.
- Дигитоксин.
- Уабаин [строфантин-G (редко используется в современной практике)].

В клинической практике дигоксин применяют гораздо чаще благодаря предпочтительным фармакокинетическим свойствам.

Из чего получают сердечные гликозиды?

Их получают из растения наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*).

Опишите механизм действия гликозидов.

Сердечные гликозиды ингибируют Na^+,K^+-АТФазу мембран кардиомиоцитов, что вызывает увеличение содержания внутриклеточного Na^+. Это понижает электрохимический градиент, который в норме обусловливает выведение внутриклеточного Ca^{2+} с помощью Na^+/Ca^{2+}-обменника (рис. 22-1). В результате происходит накопление внутриклеточного Ca^{2+} в саркаплазматической сети (ретикулуме), что приводит к усилению сокращения сердечной мышцы.

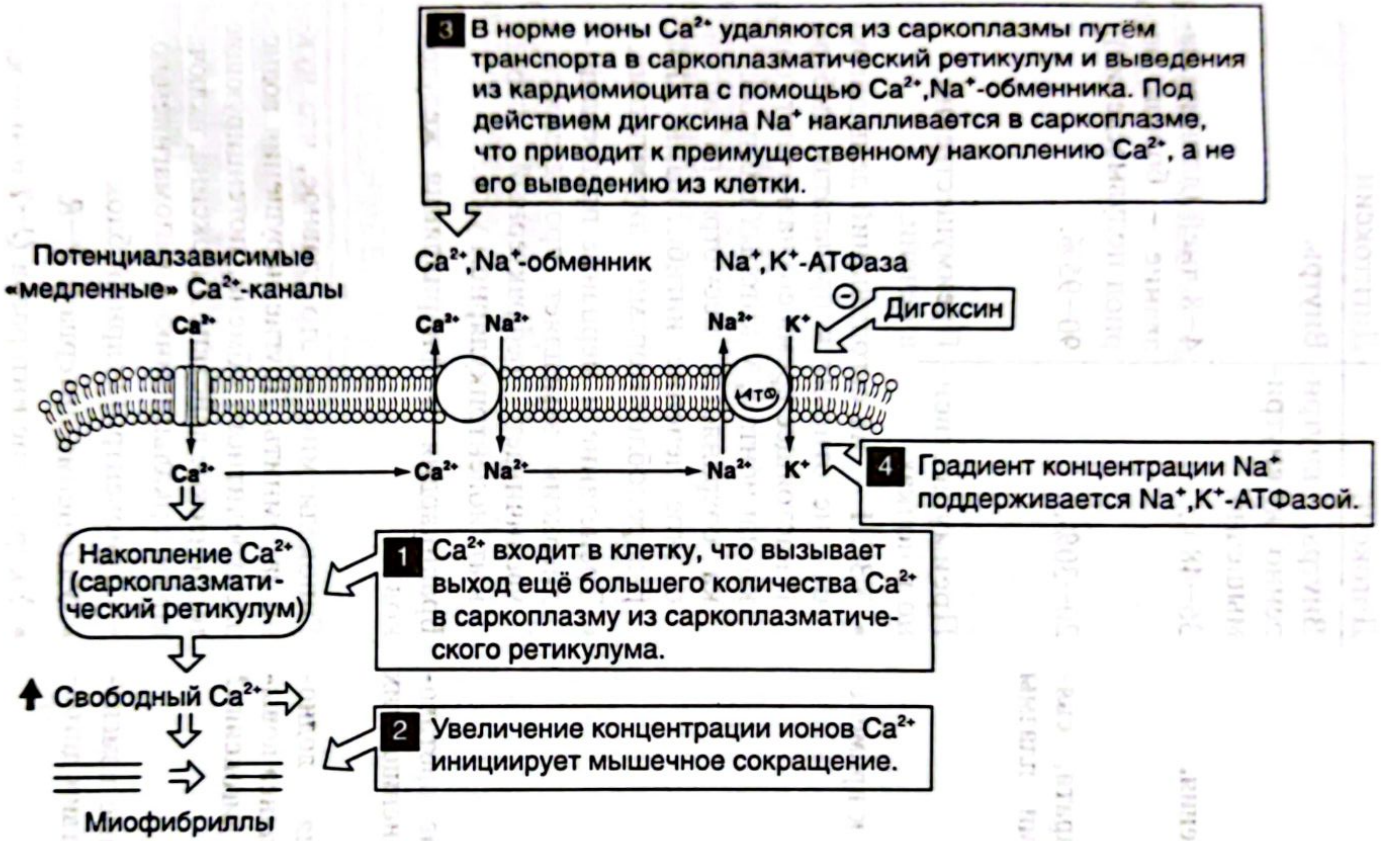


Рис. 22–1. Нормальные ионные токи через мембрану кардиомиоцита во время сокращения сердечной мышцы. [Публикуется с изменениями с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. — 3rd ed. — Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — P. 184].

Как дигоксин отличается от дигитоксина по способам введения, периоду полувыведения, взаимодействию с белками плазмы крови и по метаболизму?

	Дигоксин	Дигитоксин
Способ введения.	Внутрь, внутривенно и внутримышечно.	Внутрь.
Период полувыведения.	36–48 ч.	4–8 дней (длиннее название — больше период полувыведения).
Количество препарата, связанного с белками плазмы крови.	20–30%.	90–95%.
Метаболизм.	Преимущественно в почках.	Преимущественно в печени.

Каковы показания к применению дигоксина?

- ХЗСН — на сегодняшний день дигоксин не относят к препаратам выбора. В настоящее время его назначают только пациентам, у которых симптоматика сохраняется несмотря на интенсивное лечение ингибиторами АПФ, β-адреноблокаторами и диуретиками.
- Трепетание и мерцание предсердий — дигоксин замедляет проводимость и увеличивает рефрактерный период в атриовентрикулярном узле.

Назовите основные противопоказания к применению этих двух препаратов.

Брадикардия и фибрилляция желудочков.

Какие нарушения водно-электролитного баланса повышают токсичность дигоксина?

Гипокалиемия — это главное, что нужно запомнить. Другие нарушения водно-электролитного обмена, потенцирующие токсическое действие дигоксина, включают гиперкальциемию и гипомагниемию.

Назовите возможные изменения ЭКГ при действии дигоксина.

- Атриовентрикулярный блок.
- Удлинение интервала *P–R*.
- Укорочение интервала *Q–T* и инверсия зубца *T*.
- Фибрилляция желудочков.
- Полная блокада проведения импульсов.
- Желудочковая экстрасистолия.

Помимо аритмий, какие ещё симптомы проявляются у пациентов при отравлении дигоксином?

- Тошнота и рвота.
- Диарея.
- Головные боли.
- Слабость.
- Затуманенное зрение.
- Галлюцинации.
- Изменение цветовосприятия (жёлтых и зелёных оттенков).
- Редко — гинекомастия.

Как лечить отравление дигоксином?

- Отменить препарат.
- Провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.
- Применить антиаритмические средства (лидокаин).
- Если необходимо, использовать антитела к дигоксину, которые его связывают и инактивируют.
- Использовать кардиостимулятор (в крайних случаях).

На какие лекарственные взаимодействия дигоксина следует обратить внимание?

Хинидин, амиодарон и верапамил снижают плазменный клиренс дигоксина и могут усилить его токсические свойства. Петлевые и тиазидные диуретики увеличивают экскрецию K^+ и потенцируют токсическое действие дигоксина.

Снижает ли применение дигоксина смертность?

Нет. В отличие от ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов, дигоксин уменьшает только интенсивность проявления симптомов, но не смертность от ХЗСН.

ПРОИЗВОДНЫЕ БИСПИПЕРИДИНА

Назовите два производных биспиперидина.

Амринон^{р}, милринон^{р}.

Каков механизм действия этих препаратов?

Они ингибируют фосфодиэстеразу, что приводит к увеличению концентрации цАМФ и внутриклеточного Ca^{2+}. Это соответственно увеличивает сократимость миокарда. Биспиперидин также вызывает вазодилатацию.

Назовите способ введения препаратов.

Оба препарата вводят только внутривенно.

Показания к применению производных биспиперидина.

Биспиперидин редко используют в современной клинической практике из-за его побочных эффектов. В прошлом эти препараты использовали для лечения острой сердечной недостаточности.

Главные побочные эффекты амринона и милринона.

- Аритмии.
- Расстройства пищеварительного тракта.
- Гепатотоксические свойства.
- Тромбоцитопения — только при применении амринона.

АГОНИСТЫ β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Назовите два препарата этой группы, используемые для лечения сердечной недостаточности.

- Добутамин.
- Дофамин.

Каков механизм их действия?

Стимулируя β-адренорецепторы, они увеличивают сократимость миокарда.

Назовите показания к применению.

Используются только для лечения острой сердечной недостаточности, для длительного лечения препараты не назначают.

Более подробно свойства агонистов адренорецепторов рассмотрены в гл. 8 «Адреномиметики».

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Какие вазодилататоры считают эффективными при ХЗСН?

Нитраты (см. гл. 24 «Антиангинальные средства»).

Гидралазин (см. гл. 20 «Антигипертензивные средства»).

Ингибиторы АПФ.

Чем обосновано применение вазодилататоров для лечения ХЗСН?

Вазодилататоры снижают как преднагрузку (за счёт расширения вен), так и постнагрузку (посредством расширения артерий) на сердце.

Более подробно свойства вазодилататоров рассмотрены в гл. 20 «Антигипертензивные средства».

ДИУРЕТИКИ

Приведите примеры препаратов этой группы, эффективных при ХЗСН.

Фуросемид.

Гидрохлоротиазид.

Спиронолактон.

Каков механизм действия диуретиков при ХЗСН?

Эти препараты снижают преднагрузку на сердце, препятствуя задержке воды и солей в организме. Они также снижают постнагрузку на сердце благодаря уменьшению объёма циркулирующей крови. Более подробно свойства диуретиков рассмотрены в гл. 23 «Диуретики». Фуросемид эффективен при острой сердечной недостаточности, в то время как спиронолактон используют для лечения ХЗСН.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ)

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Каптоприл.
- Лизиноприл.
- Хинаприл.
- Эналаприл.

Почему ингибиторы АПФ используют для лечения ХЗСН?

- Ингибиторы АПФ при ХЗСН оказывают благоприятное действие несколькими путями.
- Снижают общее периферическое сопротивление сосудов, вызывая вазодилатацию.
- Уменьшают задержку воды и солей в организме, снижая инкрецию альдостерона.
- Препятствуют ремоделированию миокарда (термин «ремоделирование тканей» обозначает их медленное структурное видоизменение, выраженное в пролиферации клеток соединительной ткани и росте аптипичных миоцитов).
- Ингибиторы АПФ снижают смерность от ХЗСН.

Чем можно заменить ингибиторы АПФ, если они вызывают у пациента аллергические реакции?

Блокаторами ангиотензиновых рецепторов, например лозартаном.

Более подробно свойства ингибиторов АПФ рассмотрены в гл. 20 «Антигипертензивные средства».

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Назовите два препарата из группы β-адреноблокаторов, эффективных при ХЗСН?

- Карведилол.
- Метопролол.

Какую роль они играют в лечении ХЗСН?

Казалось бы, использование β-адреноблокаторов для лечения ХЗСН — парадокс, но последние клинические исследования показали, что это снижает смертность. β-Адреноблокаторы снижают побочные эффекты, обусловленные хронической активацией симпатической нервной системы, и предотвращают ремоделирование миокарда.

В каких ситуациях следует назначать β-адреноблокаторы?

Эти препараты следует назначать только тогда, когда гемодинамические показатели пациента стабильны. Недопустимо назначение β-адреноблокаторов при острой сердечной недостаточности.

Более подробно свойства антагонистов адренорецепторов изложены в гл. 9 «Аденоблокаторы».

23 Диуретики

Что такое диуретики?

Диуретики — это лекарственные препараты, увеличивающие объём выделяемой мочи.

Каков механизм их действия?

Общий механизм действия заключается в том, что диуретики влияют на транспорт ионов в нефроне. Клинически эффективные диуретики в основном замедляют реабсорбцию Na^+. Вода при этом выводится пассивно для поддержания осмотического равновесия.

На какие структурные элементы нефрона действуют диуретики?

- Проксимальные извитые канальцы.
- Толстый сегмент восходящей части петли Генле.
- Дистальные извитые канальцы.
- Собирательные трубочки (рис. 23-1).

Основная локализация реабсорбции ионов и воды в нефроне

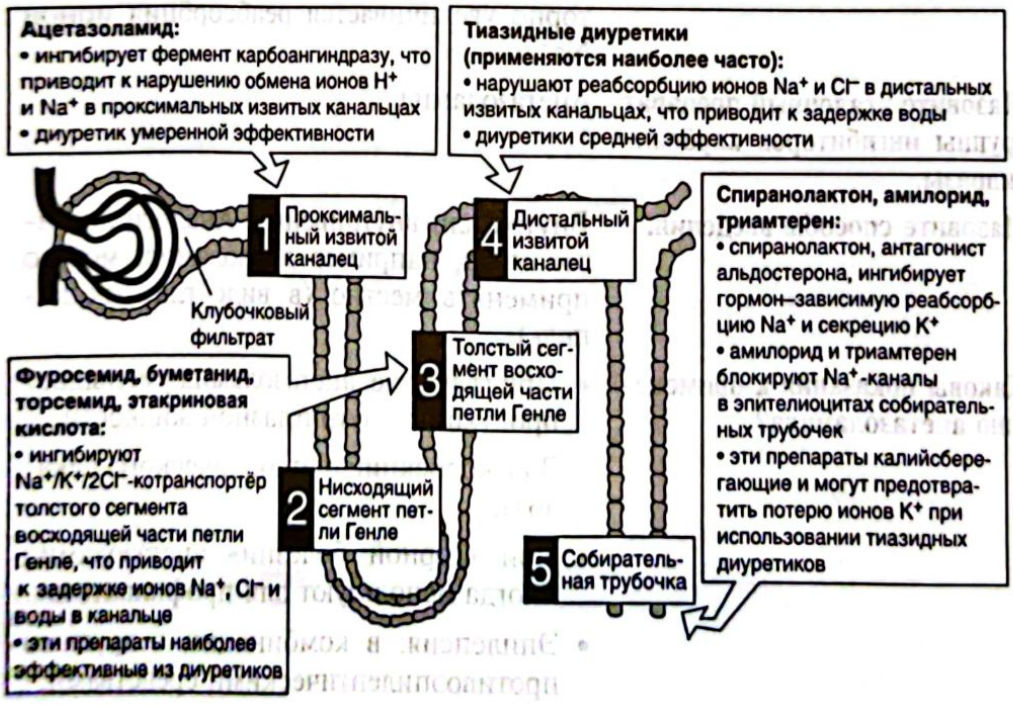


Рис. 23-1. Основная локализация реабсорбции ионов и воды в нефроне: на рисунке показана локализация действия диуретиков. [Публикуется с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's illustrated Reviews: Pharmacology.* – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 258.]

Почему важно знать локализацию действия диуретиков?

Это помогает предсказать:

- величину и характер диуреза;
- побочные эффекты препаратов;
- характер потери электролитов.

Назовите пять основных групп диуретиков.

- Ингибиторы карбоангидразы.
- Петлевые диуретики.
- Тиазидные диуретики.
- Осмотические диуретики.
- Калийсберегающие диуретики.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

Какие функции выполняет карбоангидраза?

Карбоангидраза — это фермент, который катализирует следующую реакцию:

$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$.

Каким образом ингибиторы карбоангидразы увеличивают диурез?

Ионы H^+, образующиеся при спонтанном разложении H_2CO_3, обычно обмениваются на ионы Na^+, а также соединяются с HCO_3^- в просвете проксимальных извитых канальцев. При уменьшении концентрации ионов H^+ снижается реабсорбция Na^+ и HCO_3^-, что приводит к увеличению диуреза (рис. 23-2).

Насколько эффективны ингибиторы карбоангидразы?

Они относительно малоэффективны, так как в других частях нефрона компенсаторно увеличивается реабсорбция ионов Na^+.

Назовите эталонный препарат группы ингибиторов карбоангидразы.

Ацетазоламид.

Назовите способы введения.

Внутрь или внутривенно. Аналоги ацетазоламида, например дорзоламид, можно применять местно (в виде глазных капель).

Каковы показания к применению ацетазоламида?

- При глаукоме ацетазоламид уменьшает продукцию внутриглазной жидкости.
- Для коррекции метаболического алкалоза.
- При «горной болезни» ацетазоламид иногда используют для профилактики.
- Эпилепсия: в комбинации с другими противоэпилептическими средствами.

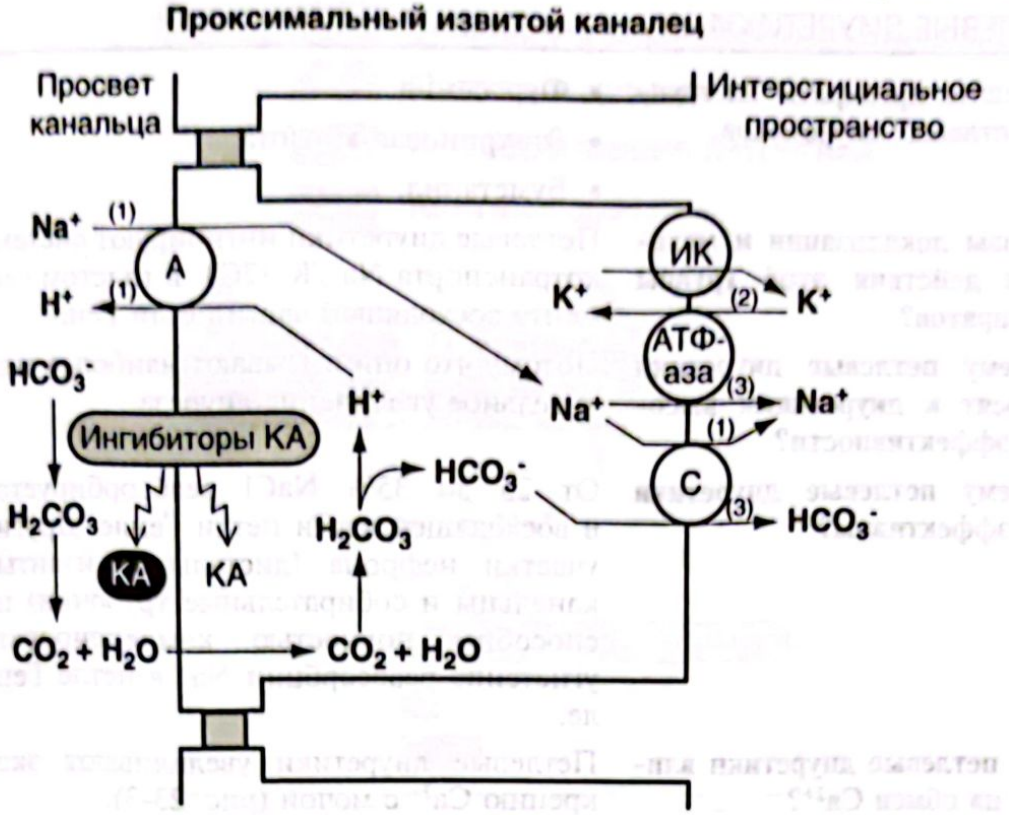


Рис. 23-2. Реабсорбция $NaHCO_3$ в проксимальных извитых канальцах и механизм действия диуретиков — ингибиторов карбоангидразы (КА): А — антипорт, С — симпорт, ИК — ионный канал. (Химическая реакция, катализируемая карбоангидразой: $OH^- + CO_2 \leftrightarrow HCO_3$; но поскольку $H_2O \leftrightarrow OH^- + H^+$ и $HCO_3 + H^+ \leftrightarrow H_2CO_3$, то суммарная реакция: $H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3$.) Числа в круглых скобках — стехиометрические коэффициенты. (Публикуется с разрешения The McGraw-Hill Companies по Goodman L.S., Gilman A.G. [eds]. The Pharmacological Basis of Therapeutics. — 7th ed. New York: Macmillan, 1985. — P. 693.)

Каковы побочные эффекты этого препарата?

- Парестезии и сонливость — самые распространённые побочные эффекты.
- Гиперхлоремический метаболический ацидоз — вызван потерей бикарбонатов.
- Потеря калия, вызванная избыточной реабсорбцией натрия и увеличенным объёмом жидкости, проходящей через дистальные извитые канальцы.
- Камни в почках — защелачивание мочи может вызвать осаждение солей кальция.
- Ацетазоламид — производное сульфонамида и поэтому может вызывать побочные эффекты, сходные с эффектами сульфонамидов, например аллергические реакции.

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Назовите препараты из группы петлевых диуретиков.

- Фуросемид.
- Этакриновая кислота.
- Буметанид.

Каковы локализация и механизм действия этой группы препаратов?

Петлевые диуретики ингибируют систему котранспорта $Na^+/K^+/2Cl^-$ в толстом сегменте восходящей части петли Генле.

Почему петлевые диуретики относят к диуретикам высокой эффективности?

Потому что они вызывают наиболее значительное увеличение диуреза.

Почему петлевые диуретики так эффективны?

От 25 до 35% NaCl реабсорбируется в восходящей части петли Генле. Другие участки нефрона (дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки) не способны полностью компенсировать угнетение реабсорбции Na^+ в петле Генле.

Как петлевые диуретики влияют на обмен Ca^{2+}?

Петлевые диуретики увеличивают экскрецию Ca^{2+} с мочой (рис. 23-3).

Назовите показания к применению петлевых диуретиков.

- Отёк лёгких, сердечная недостаточность и другие состояния, требующие быстрого уменьшения объёма циркулирующей крови.
- Острая гиперкальциемия, гиперкалиемия и острая почечная недостаточность.

Назовите способы введения диуретиков.

Внутривенно и внутрь.

Каковы побочные эффекты препаратов?

- Гиповолемия.
- Ототоксичность — в особенности при комбинированном применении совместно с аминогликозидами.
- Гиперурикемия.
- Гипокалиемия.
- Гипомагниемия.
- Гипокальциемия.
- Гиперхлоремический метаболический алкалоз.
- Интерстициальный нефрит — петлевые диуретики представлены производными сульфонамида.

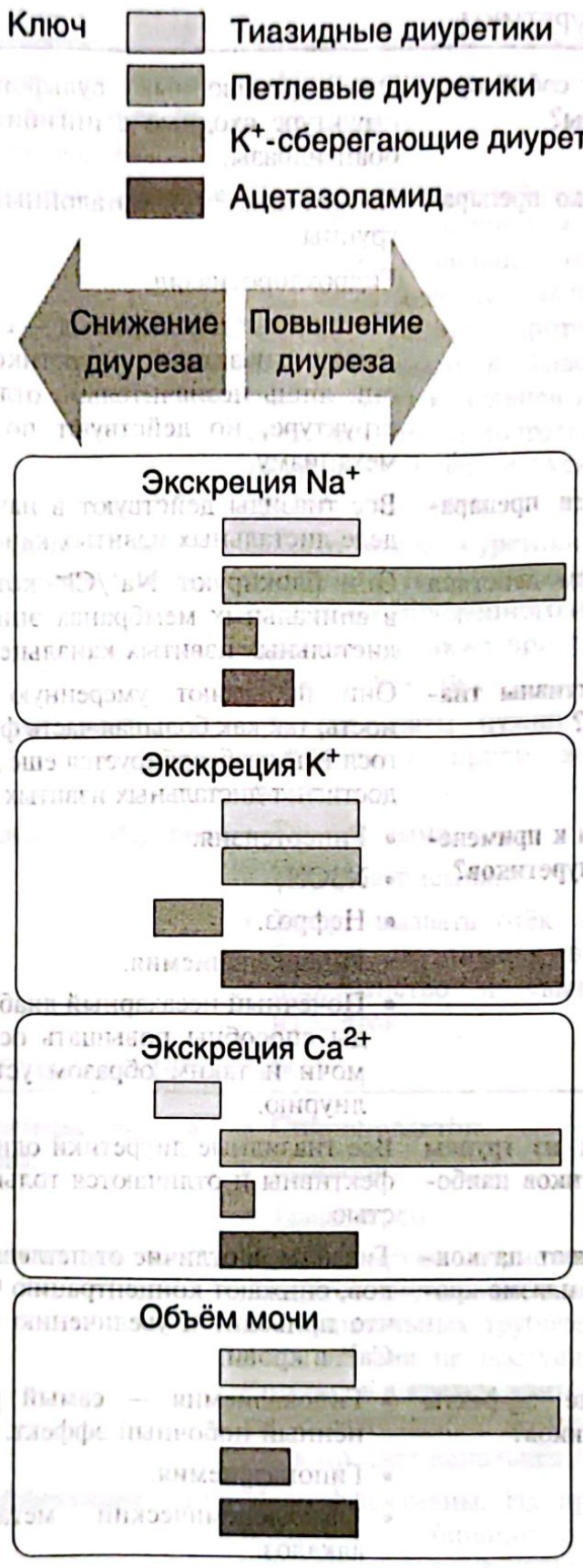


Рис. 23-3. Суммарные относительные изменения ионного состава мочи под действием различных диуретиков.

ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Что представляют собой препараты этой группы?

Это производные сульфонамида, по структуре сходные с ингибиторами карбоангидразы.

Назовите несколько препаратов этой группы.

Хлоротиазид® — эталонный препарат группы.

Гидрохлоротиазид.

Метолазон® и индапамид — считают аналогами тиазидных диуретиков, так как они лишь незначительно отличаются по структуре, но действуют по такому же механизму.

Где действуют эти препараты?

Все тиазиды действуют в начальном отделе дистальных извитых канальцев.

Опишите механизм действия препаратов.

Они блокируют Na^+/Cl^- котранспортёр в апикальных мембранах эпителиоцитов дистальных извитых канальцев.

Насколько эффективны тиазидные диуретики?

Они проявляют умеренную эффективность, так как большая часть фильтрующегося Na^+ реабсорбируется ещё до того, как достигнет дистальных извитых канальцев.

Каковы показания к применению тиазидных диуретиков?

- Гипертензия.
- ХЗСН.
- Нефроз.
- Гиперкальциемия.
- Почечный несахарный диабет — тиазиды способны повышать осмолярность мочи и таким образом устранять полиурию.

Какие препараты из группы тиазидных диуретиков наиболее эффективны?

Все тиазидные диуретики одинаково эффективны и отличаются только активностью.

Как тиазиды влияют на концентрацию Ca^{2+} в плазме крови?

Тиазиды, в отличие от петлевых диуретиков, снижают концентрацию Ca^{2+} в моче, что приводит к увеличению содержания Ca^{2+} в крови.

Каковы побочные эффекты тиазидных диуретиков?

- Гипокалиемия — самый распространённый побочный эффект.
- Гипонатриемия.
- Гипохлоремический метаболический алкалоз.
- Гиперурикемия.
- Гипергликемия.
- Гиперлипидемия.
- Гиперкальциемия.

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Какие препараты из группы осмотических диуретиков известны наиболее широко?

- Маннитол.
- Мочевина.

Каков механизм действия этих препаратов?

Осмотические диуретики свободно фильтруются в почечных клубочках; попав в просвет канальца, они повышают в нём осмотическое давление, «притягивая» воду на всём протяжении нефрона и в особенности в области проксимальных извитых канальцев и собирательных трубочек. Эти препараты не так эффективны в отношении экскреции Na^+, как другие диуретики.

Каковы показания к применению осмотических диуретиков?

Осмотические диуретики в основном используют в условиях стационара для снижения внутричерепного и внутриглазного давления, а также при острой почечной недостаточности.

Каков способ введения?

Эти препараты нужно вводить только внутривенно, приём внутрь вызывает диарею.

Каковы побочные эффекты препаратов?

- Гиповолемия.
- Гипернатриемия.
- Могут вызвать отёк лёгких, так как быстро проникают в межклеточное пространство и «вытягивают» воду из клеток.

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Спиронолактон.
- Амилорид.
- Триамтерен.

Каков механизм их действия?

Они блокируют натриевые каналы эпителиоцитов дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек. В результате ионы натрия не поступают из просвета канальцев в клетки эпителия. Это приводит к уменьшению выведения K^+ из клеток в просвет канальцев (см. рис. 23-3).

Насколько эффективны эти препараты?

Малоэффективны. Их применяют в основном в комбинации с другими диуретиками, например тиазидными, чтобы уменьшить потерю ионов K^+.

Что такое спиронолактон?

Это синтетическое стероидное соединение, конкурентный антагонист минералокортикоида альдостерона. Спиронолактон связывается с альдостероновыми рецепторами и предотвращает образование вторичных посредников, стимулирующих Na^+,K^+-АТФазу.

Каковы клинические показания к применению спиронолактона?

- Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна).
- Отёки, обусловленные вторичным гиперальдостеронизмом, особенно при циррозе печени, нефротическом синдроме и хронической застойной сердечной недостаточности.

Есть ли проблемы, связанные с использованием спиронолактона?

- Гинекомастия и импотенция у мужчин, обусловленные структурным сходством спиронолактона и прогестерона.
- Нарушения менструального цикла у женщин.

Чем спиронолактон отличается от триамтерена и амилорида?

Амилорид и триамтерен действуют независимо от альдостерона, непосредственно блокируя Na^+-каналы; благодаря этому эти препараты можно использовать даже при гипоальдостеронизме, например при болезни Аддисона. Спиронолактон действует только на фоне повышенной инкреции альдостерона.

Каковы побочные эффекты калийсберегающих диуретиков?

- Гиперкалиемия — наиболее важный побочный эффект, необходимо следить, чтобы он не возникал.
- Метаболический ацидоз — из-за переноса ионов H^+ в цитоплазму клеток.
- Редко триамтерен вызывает судороги и способствует образованию почечных камней.

24 Антиангинальные средства

Дайте определение понятию «стенокардия».

Стенокардия — это внезапные загрудинные боли, обусловленные дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и объёмом кровоснабжения миокарда.

Назовите три типа стенокардии.

Стабильная (стенокардия напряжения) — загрудинные боли, возникающие во время нагрузки, чаще всего обусловлена атеросклеротическими изменениями сосудов.

Нестабильная (стенокардия покоя) — стенокардия, возникающая вследствие внезапного прогрессирования стабильной стенокардии или возникающая в покое.

Вариантная (стенокардия Принцметала) — форма стенокардии, обусловленная спазмом коронарных артерий.

Какая из форм стенокардии встречается чаще всего?

Стабильная стенокардия встречается в 90% случаев.

У какой части пациентов нестабильная стенокардия прогрессирует в инфаркт миокарда?

У 10–20%.

Каковы принципы лечения стенокардии?

Так как стенокардия вызвана недостаточным кровоснабжением миокарда относительно его потребностей в O_2 (рис. 24-1), существует два принципа лечения.

- Увеличить доставку кислорода.
- Снизить потребность миокарда в O_2.

От чего зависит величина потребности миокарда в кислороде?

От преднагрузки — диастолического давления в желудочках.

От постнагрузки — общего периферического сопротивления сосудов.

От частоты сердечных сокращений.

От тонуса стенок желудочков.

Назовите четыре основных класса препаратов, применяемых для лечения стенокардии.

Нитраты.

Блокаторы медленных кальциевых каналов.

β-Адреноблокаторы.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин).

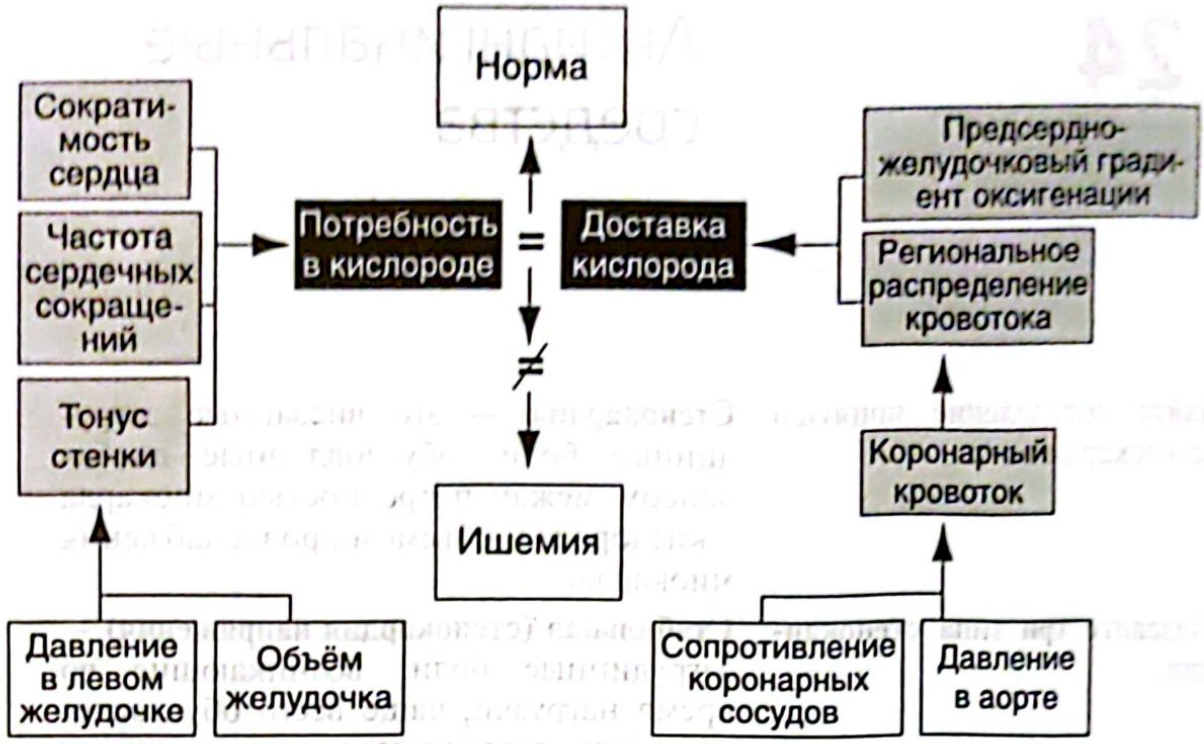


Рис. 24-1. Приступы ишемии: несоответствие кровоснабжения миокарда его потребностям в кислороде. (Публикуется с разрешения Ross R.S. Pathophysiology of coronary circulation // *Br. Heart J.* – 1971. – Vol. 33. – P. 173–184.)

Почему аспирин применяют при стенокардии?

Благодаря способности препятствовать агрегации тромбоцитов аспирин снижает смертность при нестабильной стенокардии (подробно свойства аспирина обсуждаются в главе 35 «Противовоспалительные средства и ацетаминофен»).

НИТРАТЫ

Почему нитраты эффективны при стенокардии?

Нитраты расслабляют гладкомышечные клетки кровеносных сосудов благодаря превращению в оксид азота (NO) и последующему повышению содержания внутриклеточного цГМФ. Повышение содержания цГМФ приводит к дефосфорилированию лёгких цепей миозина и расслаблению гладкомышечных клеток (рис. 24-2).

Каков основной эффект нитроглицерина при применении в низких дозах?

Расширение вен, что вызывает уменьшение преднагрузки на сердце и сердечного выброса.

Как действуют нитраты при применении в высоких дозах?

Расширяются артериолы, что приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и артериального давления.

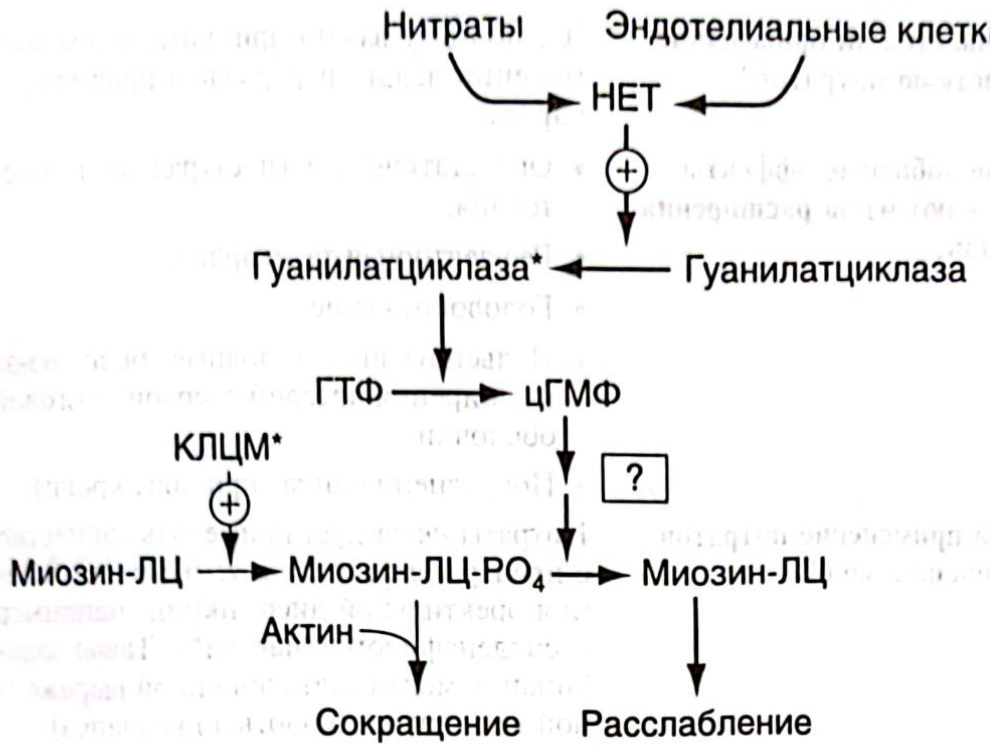


Рис. 24-2. Механизм действия нитратов, нитритов и других веществ – донаторов оксида азота (NO): КЛЦМ* – активированная киназа лёгких цепей миозина; гуанилатциклаза* – активированная гуанилатциклаза; ? – неизвестные промежуточные этапы; превращения, ведущие к расслаблению, показаны жирными стрелками. (Публикуется с разрешения Katzung B.G: Basic and Clinical Pharmacology. – 7th ed. – Stamford, CT:Appleton & Lange, 1998. – P. 181.)

Приведите три примера препаратов из группы нитратов и назовите способы их введения.

- Нитроглицерин — сублингвально, трансдермально, перорально и внутривенно.
- Изосорбида динитрат — внутрь.
- Амилнитрит — ингаляционно (применяют редко).

Опишите фармакокинетику нитроглицерина.

В печени происходит массивная (90%) пресистемная элиминация нитроглицерина. Поэтому препарат в основном применяют сублингвально или с использованием трансдермальных систем (пластыря).

Каковы показания к применению нитроглицерина?

- Купирование приступов стенокардии — используют сублингвальные формы нитроглицерина, так как эффект наступает в течение секунд или минут.
- Предупреждение приступов стенокардии — используют нитроглицерин для перорального или трансдермального применения.

Развивается ли привыкание к действию нитратов?

Да, поэтому важно при длительном применении делать перерывы в приёме препарата.

Какие побочные эффекты возникают из-за расширения сосудов?

- Ортостатическая (постуральная) гипотензия.
- Рефлекторная тахикардия.
- Головокружение.
- Пульсирующие головные боли из-за расширения артерий твёрдой мозговой оболочки.
- Покраснение лица (приливы крови).

Когда применение нитратов противопоказано?

Нитраты не следует применять совместно с препаратами, используемыми для лечения эректильной дисфункции, например с силденафилом (виагрой♠). Такая комбинация может стать причиной выраженной гипотензии (вплоть до коллапса).

Назовите ещё одно (помимо стенокардии) важное показание к применению нитратов.

Их используют для лечения отравления цианидами (см. гл. 52 «Токсикология»).

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Приведите три примера препаратов этой группы.

- Нифедипин.
- Верапамил.
- Дилтиазем.

Каков механизм действия этих препаратов?

Все три препарата уменьшают поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, блокируя потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа; как следствие, снижается сократимость миокарда и гладких мышц сосудов. Степень блокады пропорциональна степени стимуляции кальциевых каналов.

Каково терапевтическое применение препаратов?

Блокаторы кальциевых каналов являются препаратами выбора для лечения стенокардии Принцметала. Их также можно использовать для лечения хронической стабильной стенокардии, мигрени, гипертензии, наджелудочковых аритмий и синдрома Рейно.

Каковы особенности действия верапамила?

Из трёх препаратов верапамил наиболее выраженно угнетает сердечную проводимость, особенно в атриовентрикулярном узле. Он также увеличивает концентрацию дигоксина. (Запомните: *V* для *Ventricle* — желудочков.)

Где в основном действует нифедипин?

Он в основном расширяет артериолы и поэтому вызывает снижение артериального давления. В отличие от верапамила, он мало влияет на сердечную проводимость или частоту сердечных сокращений. (Запомните: нифедипин НЕ действует на сердце!)

Каковы особенности действия дилтиазема?

Дилтиазем занимает промежуточное положение между верапамилом и нифедипином. Он оказывает умеренное действие на сердечную проводимость и тонус сосудов.

Как можно вводить блокаторы кальциевых каналов?

Внутривенно, внутрь, сублингвально.

Назовите возможные побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов.

- Головные боли.
- Головокружение.
- Покраснение лица (приливы крови).
- Запор.
- Периферические отёки.

Более серьёзные осложнения

- Застойная сердечная недостаточность.
- Атриовентрикулярный блок (верапамил).

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Более подробно свойства β-адреноблокаторов рассмотрены в главе 9 «Адреноблокаторы».

Какую роль играют β-адреноблокаторы в лечении стенокардии?

Они помогают снизить частоту и выраженность приступов стабильной стенокардии (стенокардии напряжения), уменьшая (1) частоту сердечных сокращений, (2) силу сердечных сокращений и (3) артериальное давление. Как следствие, снижается потребность миокарда в кислороде. β-Адреноблокаторы также снижают смертность пациентов, у которых развивается инфаркт миокарда.

Каковы противопоказания к применению этих препаратов?

Пациентам с вариантной стенокардией (стенокардия Принцметала), астмой, сахарным диабетом и заболеваниями периферических сосудов не следует принимать β-адреноблокаторы. В качестве альтернативы можно использовать блокаторы кальциевых каналов.

Как выбрать β-адреноблокатор для лечения стенокардии?

Все β-адреноблокаторы могут быть эффективными, но атенолол, тимолол и метопролол наиболее предпочтительны благодаря кардиоселективному действию.

Можно ли комбинировать антиангинальные средства друг с другом?

Да. Так как препараты различных групп действуют по различным механизмам, их можно применять совместно для увеличения эффективности. Комбинацию нитратов и β-адреноблокаторов, например, используют при стенокардии напряжения: β-адреноблокаторы помогают предотвратить рефлекторную тахикардию, возникающую при приёме нитратов.

25 Антикоагулянты, фибринолитики и антиагреганты

Дайте определение понятию «тромб».

Тромб — это сгусток, образующийся в полостях сердца или в просвете кровеносных сосудов.

Что может вызвать тромбообразование?

Патологические состояния сосудистой системы, такие как повреждение эндотелия или сосудистый стаз, которые инициируют сложную серию взаимодействий между тромбоцитами и эндотелиальными клетками и каскад свёртывания (рис. 25-1).

Каковы два основных пути активации каскада свёртывания крови, что их инициирует?

Совершенно точно выяснено, что два пути свёртывания крови объединены между собой.

- Внешний путь инициируется повреждением сосудов, высвобождением тканевого тромбопластина и активацией VII фактора свёртывания крови.
- Внутренний путь инициируется активацией XII фактора свёртывания крови (рис. 25-2).

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Назовите два наиболее часто применяемых антикоагулянта.

- Гепарин.
- Варфарин.

ГЕПАРИН

К какому классу химических соединений относится гепарин?

Гепарин — это кислый линейный полимер гликозаминогликан.

Присутствует ли в норме гепарин в организме?

Да, гепарин в норме обнаруживают в комплексе с гистамином в тучных клетках. Физиологическая роль гепарина ещё не полностью изучена.

Как действует гепарин?

Антитромбин III, естественный α_2-глобулин, связывается и инактивирует факторы свёртывания крови IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa. Обычно это происходит очень медленно; гепарин взаимодействует с антитромбином III и ускоряет эти реакции в тысячи раз.

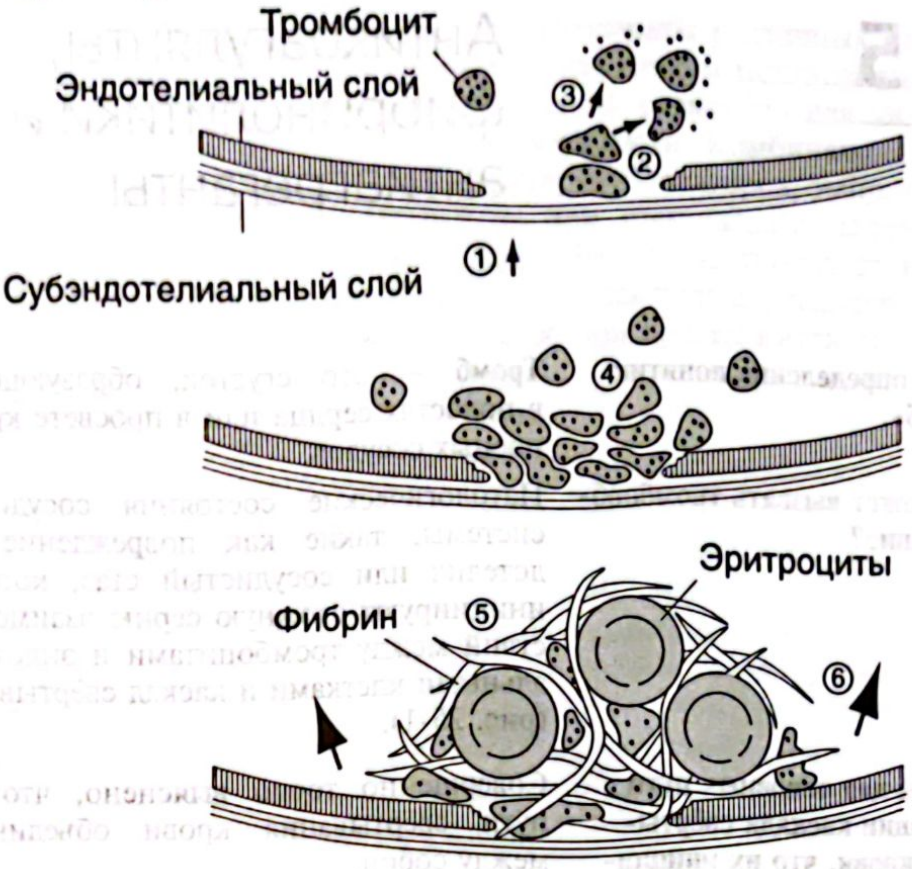


Рис. 25-1. Тромбообразование: 1 – повреждение эндотелия приводит к высвобождению тканевых факторов и обнажению субэндотелиальной соединительной ткани; 2 – происходит адгезия тромбоцитов и запускается каскад свёртывания крови; 3 – дегрануляция и начало синтеза простагландинов; 4 – высвобождение АДФ (индуцирует агрегацию тромбоцитов), происходит сужение сосудов (серотонин, тромбоксаны), что приводит к образованию первичного (временного) тромба; 5 – тромбин, тромбоксаны и эндопероксиды вызывают реакцию дегрануляции и необратимую агрегацию тромбоцитов; аморфная масса тромбоцитов и эритроциты запутываются в нитях фибрина, и образуется окончательный (постоянный) тромб; 6 – эндотелиальный активатор плазминогена и антитромбин плазмы останавливают процесс быстрого тромбообразования (временной масштаб: этапы с 1 по 4 = от секунд до минут; этапы 5–6 = несколько минут). (Публикуется с изменениями с разрешения Cotran R.S., Jumar V., Robbins S.L. Robbins Pathologic Basis of Disease. – 5th ed. – Philadelphia: Saunders, 1994.)

Каково основное показание к применению гепарина?

Благодаря быстрому действию гепарин используют тогда, когда необходимо как можно скорее остановить свёртывание крови, например для лечения эмболии лёгочных артерий, тромбоза глубоких вен и острого инфаркта миокарда.

Есть ли другие показания к применению гепарина?

Гепарин можно также применять для профилактики постоперационной эмболии.

Чем ограничено действие гепарина?

Гепарин препятствует увеличению тромба и предотвращает образование новых тромбов. Но он не растворяет уже образовавшиеся тромбы.

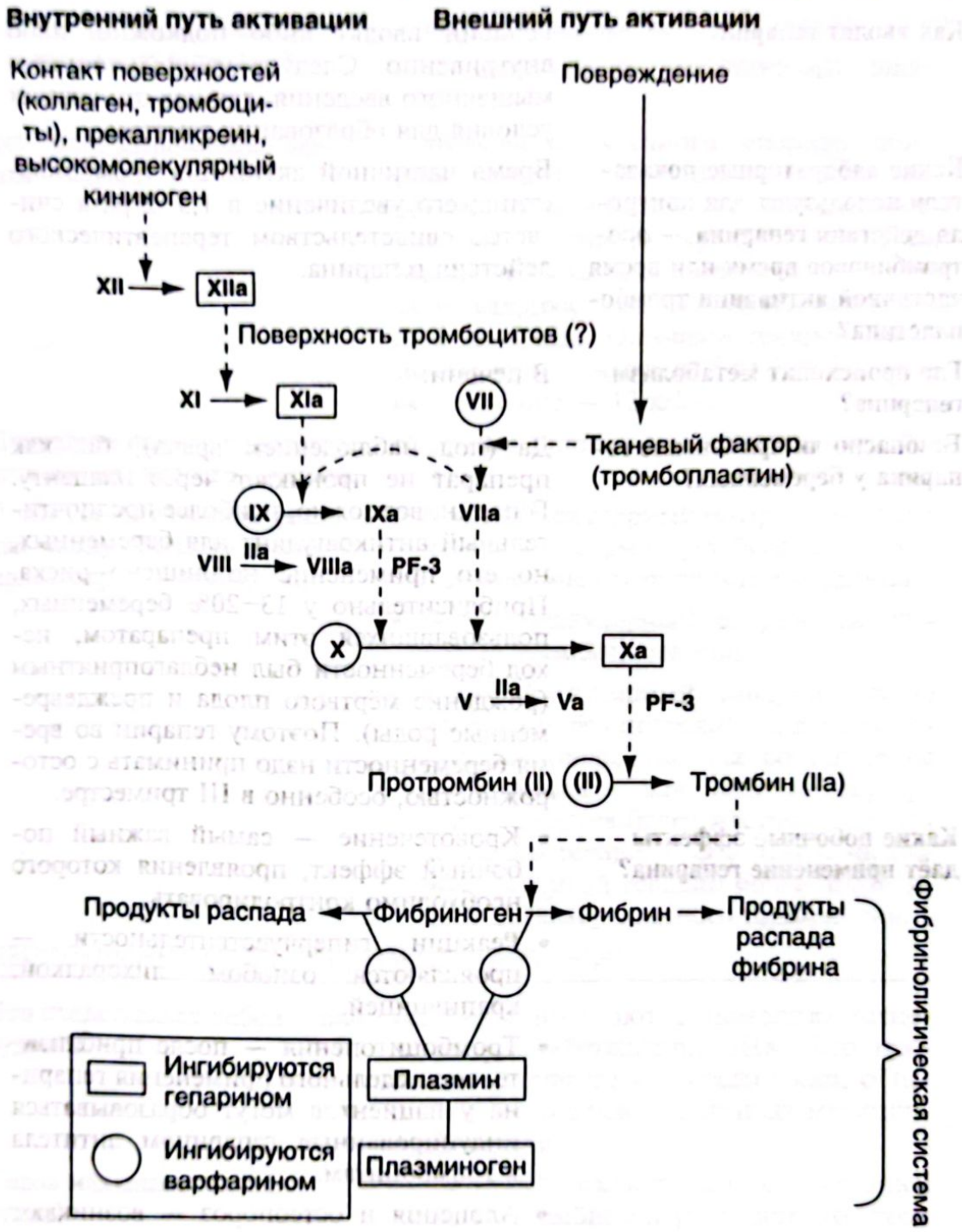


Рис. 25-2. Внутренний путь активации каскада свёртывания крови реализуется при соприкосновении крови с отрицательно заряженной поверхностью субэндотелиального слоя. Это активирует фактор XII, а затем активируются факторы XI и IX. На поверхности тромбоцитов взаимодействуют факторы IXa и VIII с кальцием, и активируется фактор Xa. При внешнем пути активации каскада свёртывания крови тканевой тромбопластин высвобождается после повреждения стенок сосуда, активирует фактор VII, который впоследствии активирует фактор X. Затем на поверхности тромбоцитов взаимодействуют факторы Xa и Va с ионами кальция. Это катализирует превращение протромбина в тромбин. Тромбин превращает фибриноген в мономерный фибрин и активирует фактор XIII, который в свою очередь приводит к образованию полимерного фибрина и тромба. Обратите внимание, что фактор VII внешнего пути может активировать фактор IX внутреннего пути. (Публикуется с разрешения авторов: Cotran R.S., Jumar V., Robbins S.L. Robbins Pathologic Basis of Disease. – 5th ed. – Philadelphia: Saunders, 1994.)

Как вводят гепарин?

Гепарин вводят либо подкожно, либо внутривенно. Следует избегать внутримышечного введения, так как это создаёт условия для образования гематом.

Какие лабораторные показатели используют для контроля действия гепарина — протромбиновое время или время частичной активации тромбопластина?

Время частичной активации тромбопластина: его увеличение в 1,5–2 раза считается свидетельством терапевтического действия гепарина.

Где происходит метаболизм гепарина?

В печени.

Безопасно ли применение гепарина у беременных?

Да (под наблюдением врача), так как препарат не проникает через плаценту. Гепарин, возможно, наиболее предпочтительный антикоагулянт для беременных, но его применение не лишено риска. Приблизительно у 13–20% беременных, пользовавшихся этим препаратом, исход беременности был неблагоприятным (рождение мёртвого плода и преждевременные роды). Поэтому гепарин во время беременности надо принимать с осторожностью, особенно в III триместре.

Какие побочные эффекты даёт применение гепарина?

- Кровотечение — самый важный побочный эффект, проявления которого необходимо контролировать.
- Реакции гиперчувствительности — проявляются ознобом, лихорадкой, крапивницей.
- Тромбоцитопения — после приблизительно недельного применения гепарина у пациентов могут образовываться индуцированные гепарином антитела к тромбоцитам.
- Алопеция и остеопороз — возникают при длительном употреблении препарата.

Как нейтрализовать действие гепарина?

Использовать протамина сульфат.

Каковы противопоказания к применению гепарина?

Гепарин противопоказан пациентам, у которых когда-либо ранее были:

- реакции гиперчувствительности;
- заболевания, связанные с нарушениями свёртывания крови;
- хирургические вмешательства на головном или спинном мозге, глазах;

Каковы противопоказания к применению гепарина?

- внутричерепное кровоизлияние;
- инфекционный (септический) эндокардит.

Что такое низкомолекулярный гепарин?

В отличие от обычного гепарина, который представляет собой крупную молекулу, состоящую из нескольких полимеров, низкомолекулярный гепарин имеет небольшие размеры и меньшую молекулярную массу, приблизительно от 2 до 6 кДа. Обычный гепарин имеет молекулярную массу от 5 до 30 кДа (среднее значение — 12 кДа).

Приведите пример препарата низкомолекулярного гепарина.

Наиболее широко применяют эноксапарин.

В чём состоят важные различия между обычным и низкомолекулярным гепарином?

- Низкомолекулярный гепарин имеет намного более высокую биодоступность и длительный период полувыведения.
- Низкомолекулярный гепарин реже вызывает тромбоцитопению.
- Низкомолекулярный гепарин можно применять без постоянного лабораторного контроля, так как соотношение «доза–эффект» для низкомолекулярных гепаринов более жёсткое, чем для обычного гепарина. Это делает низкомолекулярный гепарин более подходящим для амбулаторного применения.

ЛЕПИРУДИН® (ГИРУДИН РЕКОМБИНАНТНЫЙ)

Что представляет собой лепирудин®?

Препарат получают с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Это производное гирудина — соединения, обнаруженного в слюнных железах медицинской пиявки.

Каков механизм его действия?

Лепирудин® связывается с активным центром тромбина и устраняет его тромбообразующую активность.

Когда используют этот препарат?

Его назначают пациентам с вызванной гепарином тромбоцитопенией.

Есть ли у него побочные действия?

Да. Он может вызвать кровотечение.

ВАРФАРИН

Чем варфарин отличается от гепарина?

Варфарин вводят внутрь, он имеет отсроченное действие и способен проникать через плаценту (табл. 25-1).

Таблица 25-1. Сравнительная характеристика гепарина и варфарина: ключевые позиции

	Гепарин	Варфарин
Структура	Крупный, положительно заряженный полимер	Небольшие жирорастворимые молекулы
Механизм действия	Активирует антитромбин III	Нарушает синтез витамин К-зависимых факторов II, VII, IX и X
Проникновение через плаценту	Нет	Да, оказывает тератогенное действие
Способы введения	Внутривенно, подкожно	Внутрь
Латентный период действия	Короткий	Длительный
Нейтрализация эффектов при передозировке	Протамина сульфат	Витамин К и свежезамороженная плазма
Контроль	АЧТВ	ПВ

Каков механизм действия варфарина? Варфарин нарушает синтез витамина К (ингибируя фермент витамин К-эпоксидредуктазу), который необходим для γ-карбоксилирования факторов свёртывания крови II, VII, IX и X.

Когда развивается действие варфарина? По сравнению с гепарином варфарин имеет отсроченное действие (обычно от 8 до 12 ч), что связано с длительностью элиминации уже синтезированных витамин К-зависимых факторов свёртывания крови.

В каких ситуациях используют этот препарат? Когда необходим длительный противосвёртывающий эффект, например у пациентов с фибрилляцией предсердий, для предупреждения инсульта, у пациентов с искусственными клапанами сердца.

Какой лабораторный показатель используют для контроля за эффективностью варфарина? Протромбиновое время.

Можно ли использовать препарат во время беременности? Нет! Этот препарат оказывает тератогенное действие.

Где происходит метаболизм варфарина?

Он метаболизируется в печени с помощью системы цитохрома P450.

Какие препараты потенцируют действие варфарина?

Препараты, ингибирующие систему цитохрома P450. Например:

- этиловый спирт;
- циметидин;
- дисульфирам;
- фенилбутазон.

Каковы побочные эффекты варфарина?

Кровотечения.

Среди других эффектов встречается кожный сосудистый некроз, который может произойти в начале лечения. Это связано с недостаточностью С-белка, витамин К-зависимого эндогенного антикоагулянта.

Как нейтрализовать действие варфариана?

Введением витамина К или свежезамороженной плазмы. Это приведёт к восстановлению функций системы свёртывания крови в течение 24 ч.

ФИБРИНОЛИТИКИ

Приведите три примера препаратов из группы фибринолитиков.

- Стрептокиназа.
- Урокиназа® (в настоящее время не применяется).
- Тканевый активатор плазминогена (алтеплаза).

Какие функции выполняет фибринолитическая система?

Обеспечивает лизис фибриновых сгустков.

Какова роль плазмина в фибринолизе?

Плазмин — сериновая протеаза, которая разрушает фибрин и таким образом растворяет тромб. Плазминоген — это предшественник плазмина (см. рис. 25-2).

Избирательно ли действие фибринолитиков по отношению к физиологическим и нежелательным тромбам?

Нет. Это и составляет главный недостаток фибринолитиков.

Каковы противопоказания к применению фибринолитиков?

Внутричерепное кровоизлияние, недавно перенесённые операции, желудочно-кишечные кровотечения, аневризма.

Как вводят фибринолитики?

Внутривенно.

СТРЕПТОКИНАЗА

Как получают стрептокиназу?

Стрептокиназа — внеклеточный фермент, получаемый из очищенных культур β-гемолитических стрептококков группы С.

Когда применяют препарат?

В настоящее время применяют редко. Стрептокиназу используют в случаях, когда необходим быстрый фибринолиз, например при остром инфаркте миокарда, окклюзии важных анастомозов, артериальном тромбозе.

Каков механизм действия стрептокиназы?

Стрептокиназа сама по себе не проявляет ферментативной активности, сначала ей необходимо связаться с плазминогеном. После этого комплекс «стрептокиназа–плазминоген» катализирует быстрое превращение несвязанного плазминогена в плазмин. Этот комплекс также способен непосредственно воздействовать на фибриноген, поэтому стрептокиназа может вызвать системный фибринолиз.

Какие побочные эффекты даёт стрептокиназа?

- Кровотечения.
- Аллергические реакции, проявляющиеся кожными высыпаниями или лихорадкой.

ТКАНЕВЫЙ АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА (АЛТЕПЛАЗА)

К какому классу соединений относится тканевый активатор плазминогена?

Он представляет собой сериновую протеазу, полученную с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

В чём состоит преимущество тканевого активатора плазминогена перед другими фибринолитиками?

Считается, что тканевый активатор плазминогена в большей степени связывает и активирует плазминоген, находящийся в соединении с фибриновым сгустком, чем свободный плазминоген. Это снижает риск системного фибринолиза и возникновения кровотечений. В настоящее время это наиболее употребительный препарат из группы фибринолитических средств.

Каковы показания к применению препарата?

Тканевый активатор плазминогена используют для лечения острого инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Он эффективен только при введении в течение 1–3 ч от момента тромбообразования.

Назовите главные побочные эффекты препарата.

Кровотечения, особенно кровоизлияния в мозг, — наиболее серьёзный побочный эффект, проявления которого необходимо отслеживать.

Как можно нейтрализовать действие стрептокиназы, урокиназы® и тканевого активатора плазминогена?

Используя аминокапроновую кислоту. Она присоединяется к плазмину и плазминогену, благодаря чему блокирует взаимодействие плазмина с фибрином.

АНТИАГРЕГАНТЫ

Какова роль антиагрегантных средств в тромбообразовании?

Антиагреганты замедляют тромбообразование, препятствуя агрегации тромбоцитов. Это особенно важно в случае тромбообразования в артериальном русле. Время замедления тромбообразования может быть определено лабораторными методами (время кровотечения).

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСПИРИН•)

Более подробно свойства аспирина описаны в главе 35 «Противовоспалительные средства и ацетаминофен».

Каков механизм действия аспирина•?

Аспирин• необратимо ингибирует синтез тромбоксана A_2, блокируя фермент циклооксигеназу. Тромбоксан A_2 необходим для агрегации тромбоцитов. Поскольку ингибирование необратимое, эффект аспирина• длится до тех пор, пока не образуются новые тромбоциты (несколько дней).

Какова роль аспирина• в антикоагулянтной терапии?

Одна таблетка аспирина• в день обеспечивает предотвращение тромбообразования. На сегодняшний день это обязательный компонент лечения пациентов, перенёсших преходящую ишемическую атаку или инфаркт миокарда. Аспирин• неэффективен при острых состояниях, таких как тромбоэмболия лёгочной артерии.

Назовите побочные эффекты аспирина•.

- Тошнота.
- Желудочно-кишечные кровотечения.
- Кожные высыпания.
- Обратимая дисфункция печени.

ТИКЛОПИДИН

Опишите механизм действия тиклопидина.

Аденозиндифосфат (АДФ), как и тромбоксан A_2, является медиатором, участвующим в агрегации тромбоцитов. Тиклопидин необратимо взаимодействует с АДФ-рецепторами, локализованными на мембране тромбоцитов, и таким образом препятствует связыванию тромбоцитов друг с другом (рис. 25-3).

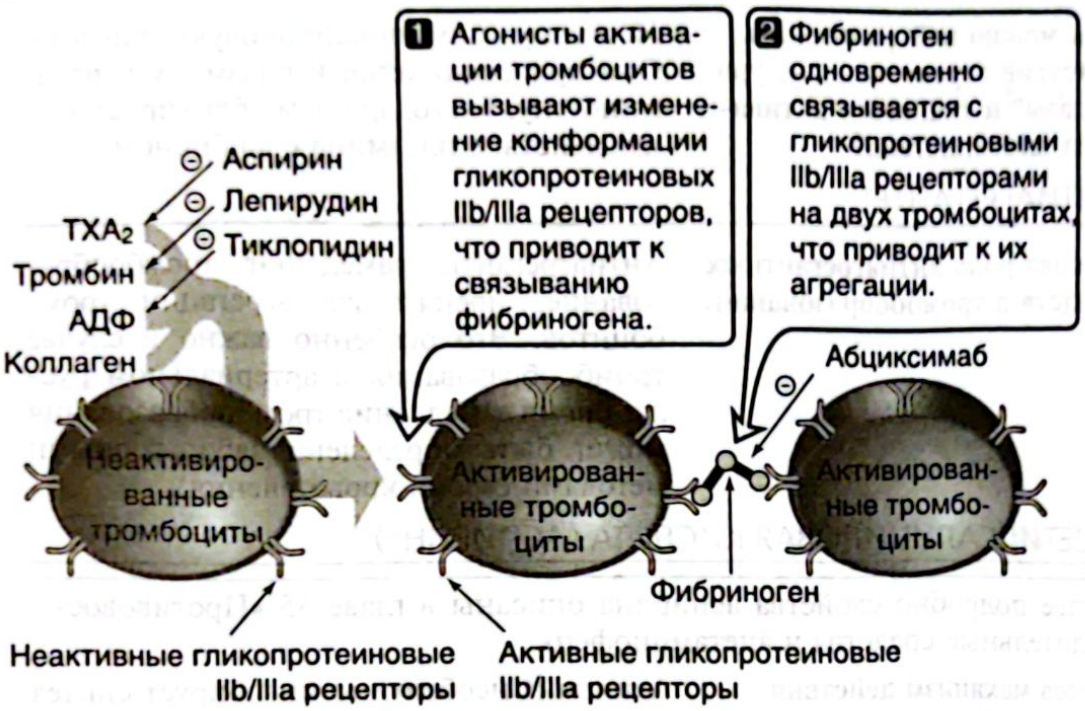


Рис. 25-3. Механизмы действия антитромботических средств. [Публикуется с разрешения Mycek M.J., Harvey R.A., Champe PC (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, Millennium Edition (updated 2nd ed.). Baltimore: Lippincott Williams &Wilkins, 2000. – P. 447.]

Каковы показания к применению препарата?

Тиклопидин снижает риск тромботического инсульта. Так как действие тиклопидина связано с риском возникновения нейтропении и агранулоцитоза, препарат назначают только при непереносимости аспирина или клопидогрела.

Каковы побочные эффекты тиклопидина?

- Нейтропения у небольшого процента пациентов.
- Расстройства ЖКТ (диарея, тошнота).
- Кожные высыпания.
- Кровотечения.
- Агранулоцитоз.

КЛОПИДОГРЕЛ

Что представляет собой препарат?

Клопидогрел — это препарат, похожий по своим свойствам на тиклопидин. Он действует по такому же механизму, но клопидогрел имеет одно важное отличие от тиклопидина: он не вызывает нейтропению, наблюдаемую при использовании тиклопидина. Поэтому клопидогрел в большинстве случаев заменяет тиклопидин.

ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВ IIB/IIIA

Приведите примеры IIb/IIIa ингибиторов.

Абциксимаб.
Тирофибан.[Р]

Опишите механизм действия этих препаратов.

Абциксимаб — это моноклональное антитело, обратимо ингибирующее связывание фибрина и других лигандов с рецепторными гликопротеинами IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов, которые участвуют в агрегации тромбоцитов.

Каков путь введения препаратов?

Внутривенно.

Каковы показания к применению этих препаратов?

- Нестабильная стенокардия.
- Состояния после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.
- Инфаркт миокарда без формирования патологического зубца *Q* и без элевации сегмета *ST*.

Как долго действуют эти препараты?

Абциксимаб — 24–48 ч.
Тирофибан[Р] — 2–4 ч.

Назовите их побочные эффекты

Кровотечения, хроническое применение может вызвать тромбоцитопению.

ДИПИРИДАМОЛ

Каков механизм действия дипиридамола?

Механизм действия препарата точно не выяснен, хотя известно, что дипиридамол нарушает функции тромбоцитов, либо увеличивая содержание цАМФ, либо ингибируя фосфодиэстеразу. Это приводит к снижению синтеза тромбоксана A_2.

Назовите показания к применению препарата.

Дипиридамол препятствует тромбообразованию у пациентов с искусственными клапанами сердца. Его также используют для выявления ишемизированных областей миокарда (радионуклидное исследование с дипиридамолом, меченным таллием).

Назовите побочные эффекты дипиридамола.

- Головокружение.
- Стенокардия («эффект обкрадывания»).
- Боли в животе.
- Головные боли.
- Кожные высыпания.

26 Антигиперлипидемические средства

В США с каждым годом возрастает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). Гиперлипидемия — главная причина развития атеросклероза — выступает в качестве ведущего фактора риска развития ИБС, инсульта и других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На чём основано лечение гиперлипидемии?

Согласно основным принципам Национальной образовательной программы по холестерину (США), основанием для терапевтического воздействия могут стать несколько факторов. Повышенное содержание в крови липопротеинов низкой плотности выступает лишь одним из таких факторов. Другие факторы включают концентрацию в плазме триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, возраст, пол, наследственную предрасположенность и прошлые заболевания пациента.

Что такое липопротеин?

Это белковая макромолекула, которая транспортирует липиды по организму.

Назовите основные группы липопротеинов.

- Хиломикроны.
- Липопротеины высокой плотности (ЛПВП).
- Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП).
- Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — образуются из ЛПОНП в плазме.
- Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП).

Рис. 26-1 демонстрирует физиологическую роль липопротеинов различных групп.

Каковы причины гиперлипидемий?

В зависимости от причин возникновения различают первичные и вторичные гиперлипидемии.

- Первичные гиперлипидемии возникают из-за генетических дефектов и/или под действием факторов окружающей среды (табл. 26-1).

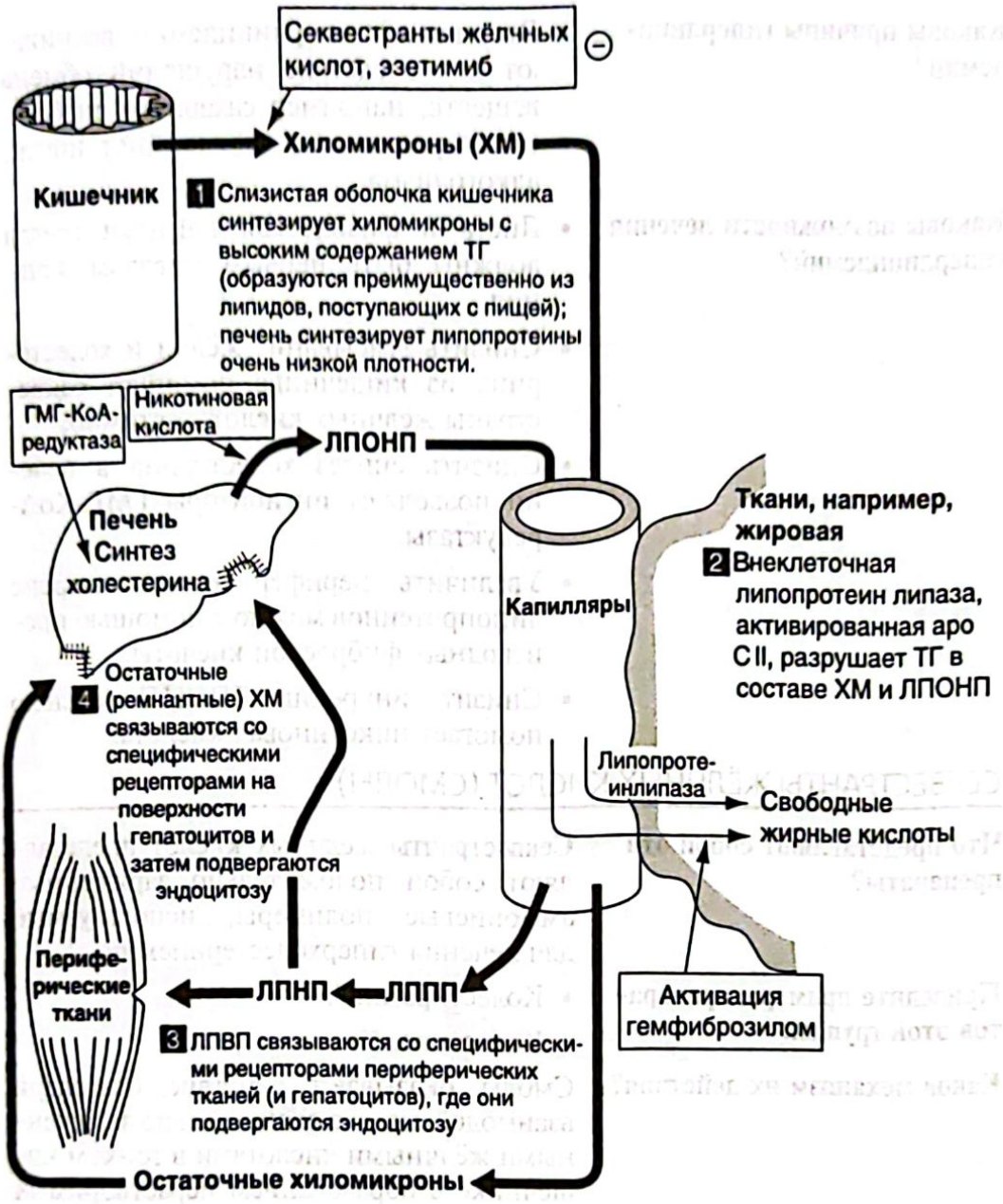


Рис. 26-1. Метаболизм липопротеинов плазмы крови: ХМ – хиломикроны; ТГ – триацилглицерол; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛППП – липопротеины промежуточной плотности. [Публикуется с изменениями с разрешения Mycek M.J., Gertner S.B., Perper M.M. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. – 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 208.]

Каковы причины гиперлипидемий?

- Вторичные гиперлипидемии возникают как следствие нарушений обмена веществ, например сахарного диабета, гипотиреоидизма, заболеваний почек, алкоголизма.

Каковы возможности лечения гиперлипидемий?

- Диета и физическая нагрузка всегда должны быть первым методом лечения.
- Снизить всасывание жёлчи и холестерина из кишечника помогают секвестраны жёлчных кислот, эзетимиб.
- Снизить синтез холестерина в печени позволяют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.
- Увеличить периферический клиренс липопротеинов можно с помощью производных фиброевой кислоты.
- Снизить инкрецию ЛПОНП печенью помогает никотиновая кислота.

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЁЛЧНЫХ КИСЛОТ (СМОЛЫ)

Что представляют собой эти препараты?

Секвестранты жёлчных кислот представляют собой положительно заряженные аммониевые полимеры, используемые для лечения гиперхолестеринемии.

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Колестирамин®.
- Колестипол®.

Каков механизм их действия?

Смолы оказывают действие благодаря взаимодействию с отрицательно заряженными жёлчными кислотами в тонком кишечнике с образованием нерастворимых комплексов, которые затем выводятся с фекальными массами. Потеря жёлчных кислот приводит к увеличению их образования из депонированного в печени холестерина. Чем больше холестерина расходуется на синтез жёлчных кислот, тем большее количество рецепторов ЛПНП компенсаторно появляется в печени. В результате увеличивается захват ЛПНП и холестерина из плазмы крови и их содержание в крови снижается.

Таблица 26–1. *Фармакотерапия расстройств жирового обмена*

Лабораторные данные		Тип	Причина	Лекарственная терапия
↑Хиломикроны	I	Семейная гиперхиломикронемия	Недостаточность липопротеинлипазы или недостаточность апопротеина CII	Гемфиброзил для предупреждения панкреатитов, при концентрации хиломикронов >4 мг/мл
↑ЛПНП	IIa	Семейная гиперхолестеринемия	Отсутствие или дефекты рецепторов ЛПНП	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, ниацин, секвестранты жёлчных кислот
↑ЛПНП	IIb	Семейная комбинированная гиперлипидемия	↑ секреции ЛПОНП (биохимические механизмы неизвестны)	Никотиновая кислота, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, гемфиброзил, секвестранты жёлчных кислот
↑ЛПНП ↓ЛПВП ↑ЛППП	III	Семейная дис-β-липопротеинемия	↑ образования или ↓ утилизации ЛППП (дефект apoEII)	Никотиновая кислота, гемфиброзил
↑Хиломикроны ↓ЛПНП ↓ЛПВП ↑ЛПОНП	IV	Семейная гипертриглицеридемия	↑ секреции ЛПОНП (биохимические механизмы неизвестны)	Никотиновая кислота, секвестранты жёлчных кислот
↓ЛПВП ↑ЛПОНП ↑Хиломикроны	V	Семейная комбинированная гипертриглицеридемия	↑ образования или ↓ утилизации ЛПОНП и хиломикронов (биохимические мезанизмы неизвестны)	По необходимости

По: Gallia G., Hann C.L., Hewson W.H. *The Pharmacology Companion.* – La Jolla, CA: Alert & Oriented Publishing Company, 1997. – P. 145 (с изменениями).

Каковы побочные эффекты препаратов?

- Они могут вызывать расстройства ЖКТ (запор, вздутие живота, нарушение вкусовых ощущений).
- Могут препятствовать всасыванию жирорастворимых витаминов и других лекарств (например, витамина K, хлоротиазида, антикоагулянтов, сердечных гликозидов).
- Могут увеличивать содержание триглицеридов.

ЭЗЕТИМИБ

Что представляет собой этот препарат?

Эзетимиб — лекарственный препарат, имеющий уникальный механизм действия: он ингибирует всасывание холестерина, действуя на энтероциты тонкого кишечника. В конечном итоге это приводит к снижению содержания в плазме ЛПНП и триглицеридов.

В каких случаях его применяют?

Хотя эзетимиб можно использовать в качестве монотерапии, наиболее часто его комбинируют со статинами. Комбинированный приём эзетимиба и статинов позволяет снизить содержание общего холестерина на 25% сильнее, чем приём статинов в качестве монотерапии.

Какие у него побочные эффекты?

В общем препарат достаточно безопасен. Наиболее частые побочные эффекты — повышенная утомляемость и боли в области желудка. Редко наблюдаются аллергические реакции.

ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ

Каков способ введения препаратов?

Внутрь.

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Ловастатин.
- Симвастатин.
- Правастатин.
- Флувастатин.
- Аторвастатин, согласно клиническим исследованиям, оказался наиболее эффективным. Обратите внимание на суффикс «-статин».

Что такое ГМГ-КоА-редуктаза?

Это ключевой фермент синтеза холестерина (3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзимА-редуктаза). Он превращает ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту (рис. 26-2).

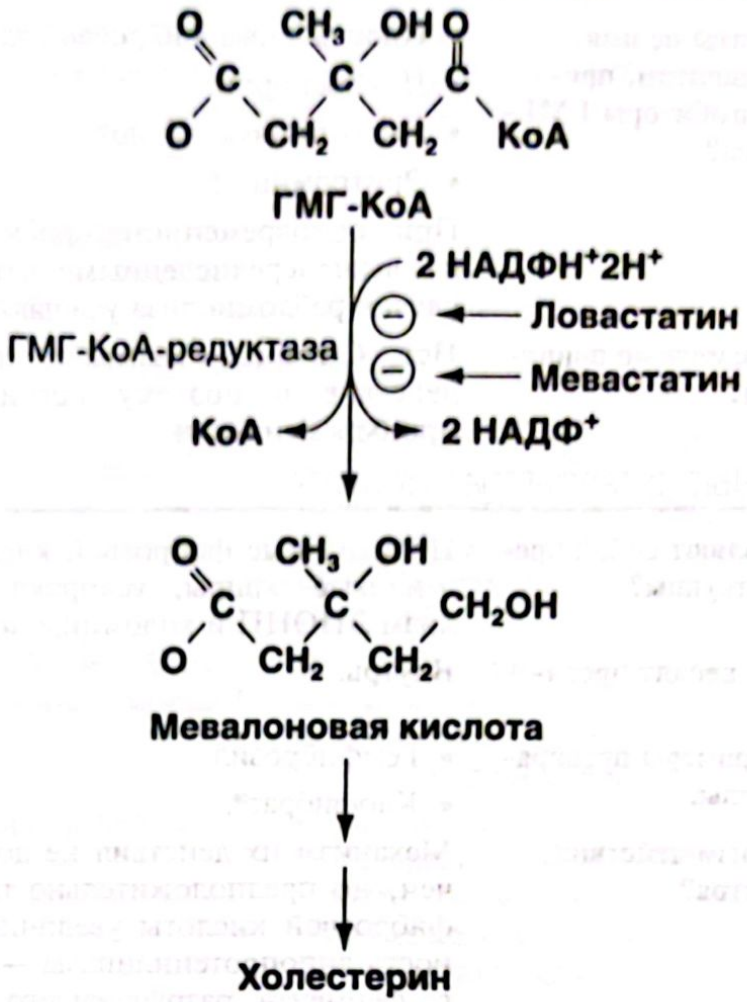


Рис. 26-2. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы ловастатином и мевастатином. [Публикуется с разрешения авторов: Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. (Harvey R.A., Champe P.C., eds): Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. – 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 214.]

Как влияют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы на гиперлипидемию?

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы нарушают синтез холестерина в печени, что приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов и снижению уровня ЛПОНП/ЛПНП в плазме крови. Препараты этой группы применяются наиболее широко, так как проявляют высокую эффективность в снижении содержания ЛПНП и общего холестерина.

Каковы их побочные эффекты?

- Повышение активности печёночных трансаминаз.
- Миопатия.
- Редко наблюдается рабдомиолиз.

Какие препараты нельзя назначать пациентам, принимающим ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы?

- Производные фиброевой кислоты.
- Циклоспорин.
- Никотиновую кислоту.
- Эритромицин.

При одновременном приёме статинов с вышеперечисленными препаратами случаи рабдомиолиза учащаются.

Могут ли беременные принимать статины?

Нет. Статины оказывают тератогенное действие и поэтому противопоказаны при беременности.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФИБРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Что представляют собой препараты этой группы?

Производные фиброевой кислоты — это этиловые эфиры, ускоряющие катаболизм ЛПОНП и хиломикронов.

Каким путём вводят препараты?

Внутрь.

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Гемфиброзил.
- Клофибрат®.

Каков механизм действия этих препаратов?

Механизм их действия не до конца изучен, но предположительно производные фиброевой кислоты увеличивают активность липопротеинлипазы — плазменного фермента, разрушающего хиломикроны и ЛПОНП.

Для чего применяют эти препараты?

Они высокоэффективны в лечении гипертриглицеридемии, при которой в плазме преобладают ЛПОНП. Эффективны для лечения гиперлипидемии III типа.

Какие побочные эффекты у этих препаратов?

- Могут возникнуть расстройства ЖКТ (тошнота).
- Образование жёлчных камней.
- Кожные высыпания (характерны для гемфиброзила).
- Применение клофибрата связывают с увеличением частоты возникновения опухолей гепатобилиарной системы и ЖКТ, поэтому сейчас его редко используют.
- Кроме того, производные фиброевой кислоты потенцируют эффекты антикоагулянтов.

Можно ли применять производные фиброевой кислоты в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы для усиления эффектов?

Нет. При комбинированном приёме этих препаратов риск рабдомиолиза превышает возможную пользу.

Безопасно ли применение фибратов во время беременности?

Нет.

НИАЦИН (НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА)

К какому классу соединений относится этот препарат?

Пиридин-3-карбоновая кислота, составляющая витамина В (ранее известного как витамин B_3). Ниацин отличается по структуре от никотинамида, который неэффективен для лечения гиперхолестеринемии.

Для чего используют препарат в клинической практике?

Для снижения повышенного содержания в плазме крови ЛПНП и/или триглицеридов на фоне сниженного или нормального содержания ЛПВП.

Каков механизм действия ниацина?

- Он снижает липолиз в жировой ткани, что приводит к уменьшению свободных жирных кислот в крови. При отсутствии свободных жирных кислот в печени снижается скорость синтеза ЛПНП.
- Он увеличивает активность липопротеинлипазы.
- Стимулирует повышение содержания в плазме ЛПВП (слабое или умеренное). Это очень важный эффект, он может быть полезен для пациентов с высокими концентрациями ЛПНП/ЛПОНП на фоне снижения содержания ЛПВП.

Каковы побочные эффекты препаратов?

- Покраснение лица (приливы) и кожный зуд — наиболее распространённые эффекты; аспирин может уменьшить выраженность этих симптомов.
- Гепатотоксичность — отслеживать этот эффект необходимо проведением печёночных проб как минимум раз в полгода.
- Гипергликемия.
- Гиперурикемия — по возможности следует избегать назначения этого препарата пациентам с подагрой.
- Тошнота.
- Запор.

27 Средства, применяемые при анемиях

Дайте определение анемии.

Анемия — это состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов или гематокрита. Состояния, приводящие к увеличению только объёма плазмы, например беременность, вызывают ложную, но не истинную анемию.

Назовите основные типы анемий.

- Микроцитарная.
- Нормоцитарная.
- Макроцитарная, или мегалобластная.

ЖЕЛЕЗО

Анемия какого типа вызвана дефицитом железа?

Гипохромная микроцитарная анемия.

Каковы основные причины железодефицита?

- Желудочно-кишечные кровотечения.
- У женщин — менструальные кровотечения.
- Дефицит железа также может возникнуть во время беременности и у детей в период быстрого роста.

Как железо распределено по организму?

Большая часть железа находится в организме в составе гемоглобина. Железо также обнаруживают в комплексе с трансферрином (траспортным белком), ферритином и гемосидерином (депонируемые формы).

Каковы показания к назначению препаратов железа?

Железодефицитная анемия служит единственным показанием к применению препаратов железа.

В каких формах назначают железо?

Чаще всего железо применяют внутрь в виде сульфата железа.

Какие побочные эффекты возникают при приёме железа?

- Наиболее часто встречаемый побочный эффект — расстройства ЖКТ.
- При введении достаточно больших доз железа могут развиваться некротический гастроэнтерит, шок, метаболический ацидоз; при острых отравлениях возможен даже смертельный исход.

Какие мероприятия проводят при остром отравлении железом?

Требуются немедленные мероприятия по удалению невсосавшегося препарата из желудка с введением вещества, образующего с железом хелатный комплекс в плазме крови (дефероксамин).

Какую помощь оказывают при хронической интоксикации препаратами железа?

Вторичное хроническое увеличение концентрации железа в плазме крове при гемохроматозе лечат периодическими флеботомиями.

ЦИАНОКОБАЛАМИН (ВИТАМИН B_{12})

Какие функции выполняет витамин B_{12}?

Витамин B_{12} — это кофактор, участвующий в переносе одноуглеродных фрагментов, что необходимо в процессе синтеза ДНК.

Что необходимо для всасывания витамина B_{12}?

Внутренний фактор, секретируемый париетальными клетками желудка.

Депонируется ли витамин B_{12} в организме?

Да. Витамин B_{12} депонируется в печени.

Каковы три основные причины дефицита витамина B_{12}?

- Пернициозная анемия (вследствие недостаточности внутреннего фактора).
- Тотальная гастрэктомия.
- Заболевания дистальных отделов подвздошной кишки.

Какие симптомы вызывает дефицит витамина B_{12}?

Дефицит витамина B_{12} вызывает мегалобластную анемию и спинную сухотку (неврологическое заболевание, характеризующееся дегенерацией волокон задних столбов спинного мозга).

С какой целью применяют витамин B_{12} в клинической практике?

Витамин B_{12} используют для лечения врождённой пернициозной анемии и анемий, вызванных резекцией желудка.

Каким способом вводят препарат?

Парентерально, так как дефицит витамина B_{12} часто бывает обусловлен его пониженным всасыванием.

Насколько препарат токсичен?

Побочные эффекты неизвестны.

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Какие физиологические функции выполняет фолиевая кислота?

Фолиевая кислота необходима для транспорта одноуглеродных фрагментов в процессе синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований.

Каковы клинические показания к применению фолиевой кислоты?

Фолиевую кислоту применяют для лечения мегалобластной анемии. Очень важно устранить дефицит витамина B_{12} до назначения фолиевой кислоты в виде монотерапии, так как фолиевая кислота не устраняет неврологические расстройства, обусловленные дефицитом витамина B_{12}.

В каких случаях, кроме лечения мегалобластных анемий, назначают фолиевую кислоту?

Фолиевую кислоту необходимо принимать во время беременности. Если этого не делать, существенно увеличивается риск появления дефектов нервной трубки у плода.

Накапливается ли фолат в организме в такой же степени, как и витамин B_{12}?

Нет. Запасы фолата в организме заканчиваются в течение всего 3 мес, тогда как запасов витамина B_{12} хватает на гораздо более длительный срок.

Каковы основные причины дефицита фолиевой кислоты?

- Недостаточное употребление с пищей.
- Беременность.
- Приём лекарственных препаратов, например фенитоина или оральных контрацептивов (могут нарушать всасывание фолиевой кислоты).

Как вводят фолиевую кислоту?

Обычно внутрь.

Каковы побочные эффекты фолиевой кислоты?

При приёме внутрь фолиевая кислота не даёт побочных эффектов.

ЭРИТРОПОЭТИН (ЭПОЭТИНЫ А, В)

Что такое эритропоэтин?

Гликопротеин, синтезируемый в корковом веществе почек.

В каких случаях его применяют?

Эритропоэтин используют для лечения анемий, связанных с такими заболеваниями, как почечная недостаточность (III стадия) и вторичная недостаточность костного мозга (после химиотерапии онкологических заболеваний, при СПИДе).

Как вводят эритропоэтин?

Подкожно.

Каковы побочные эффекты эритропоэтина?

Единственный побочный эффект связан с избыточной пролиферацией эритроцитов, что может вызвать тромбоз или артериальную гипертензию.

Раздел V Дыхательная система

Раздел V

Дыхательная система

28 Средства, применяемые при бронхиальной астме, ринитах и кашле

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Что такое астма?

Астма — хроническое воспалительное заболевание трахеобронхеального дерева, характеризующееся обструкцией дыхательных путей и их повышенной чувствительностью к разнообразным стимулам.

Назовите причины бронхообструкции при бронхиальной астме.

- Воспаление слизистой оболочки бронхов.
- Спазм гладкой мускулатуры бронхов.
- Повышенная секреция слизи.

Каковы клинические проявления бронхиальной астмы?

- Одышка.
- Кашель.
- Свистящее дыхание.
- Использование при дыхании вспомогательных дыхательных мышц.
- Ригидность грудной клетки.

Что может спровоцировать приступ бронхиальной астмы?

Существует три принципиальных механизма, запускающих астматический приступ.

Аллергены — такие вещества способны вызывать высвобождение тучными клетками медиаторов воспаления, таких, как гистамин и лейкотриены, и хемотаксических факторов, что приводит к бронхоспазму и усилению секреции слизи.

Инфекции — вирусные инфекции верхних дыхательных путей наиболее распространены в качестве провоцирующего фактора. Часто у детей приступы астмы возникают именно после перенесённой вирусной инфекции.

Психологические факторы — могут играть значительную роль, хотя часто их достаточно сложно определить.

Каковы фармакотерапевтические возможности лечения бронхиальной астмы?

- β_2-Адреномиметики.
- Глюкокортикоиды.
- Холиноблокаторы.
- Антагонисты лейкотриенов.
- Метилксантины (теофиллин).
- Кромоглициевая кислота (кромолин-натрий) и недокромил.

Какие из этих лекарств безопасны для беременных?

Все. Беременные, больные астмой, могут принимать все эти препараты в таких же дозах, как и небеременные.

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Каков механизм действия β_2-адреномиметиков?

Они повышают внутриклеточное содержание цАМФ. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток стенки бронха и, следовательно, к бронходилатации.

Назовите пять β_2-адреномиметиков, используемых при бронхиальной астме.

- Сальбутамол.
- Метапротеренол.
- Пирбутерол®.
- Тербуталин®.
- Салметерол® — препарат длительного действия, не применяют для купирования бронхоспазма.

Каким способом обычно вводят β_2-адреномиметики?

Большинство этих препаратов вводят ингаляционно, что сводит к минимуму системные побочные эффекты. Это возможно благодаря тому, что β_2-адреномиметики абсорбируются в лёгких лишь в небольшой степени.

Каково клиническое применение β_2-адреномиметиков?

Так как действие β_2-адреномиметиков развивается быстро, они служат препаратами выбора для купирования бронхоспазма. (Кроме салметерола, препарата длительного действия, который применяют для профилактики ночных и вызванных физическими упражнениями приступов. — *Прим. ред.*)

Есть ли у ингаляционных бронходилататоров побочные эффекты?

Да. Наиболее распространённые эффекты — тремор и тахикардия. Кроме того, возможно развитие привыкания.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Каково действие глюкокортикоидов при бронхиальной астме?

Они уменьшают синтез арахидоновой кислоты, ингибируя фосфолипазу A_2. Как следствие, уменьшается активность различных медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, цитокины и простагландины (см. рис. 35-1).

С какой целью применяют глюкокортикоиды при лечении бронхиальной астмы?

- Как для купирования бронхоспазма, так и для систематического лечения.
- Для купирования бронхоспазма применяют, как правило, глюкокортикоиды резорбтивного действия.
- Для систематического лечения применяют глюкокортикоиды в виде ингаляций 2 раза в сутки. Это снижает потребность в β_2-адреномиметиках.

Назовите четыре ингаляционных глюкокортикоида, используемых для лечения бронхиальной астмы.

- Беклометазон.
- Триамцинолон.
- Флутиказон.
- Будесонид.

Какие побочные эффекты даёт ингаляционное применение глюкокортикоидов?

Их гораздо меньше, чем при применении глюкокортикоидов для резорбтивного действия. Побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов включают кашель, кандидоз ротовой полости, дисфонию.

Каковы побочные эффекты глюкокортикоидов резорбтивного действия?

Побочные эффекты глюкокортикоидов резорбтивного действия многочисленны и включают нарушения углеводного обмена, повышение аппетита, увеличение массы тела, гипертензию, атрофию коры надпочечников. Эти симптомы можно свести к минимуму, ограничив приём глюкокортикоидов резорбтивного действия несколькими днями. (Свойства глюкокортикоидов резорбтивного действия описаны в гл. 32 «Кортикостероиды и их антагонисты».)

ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Каков механизм действия холиноблокаторов?

Парасимпатическая стимуляция вызывает сужение бронхов и усиление секреции слизи. Холиноблокаторы устраняют эти реакции и поддерживают расслабленное состояние стенки бронха.

Назовите холиноблокатор, используемый при бронхиальной астме.

Ипратропий — холиноблокатор для ингаляционного применения.

Каково его клиническое применение?

Лечение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких. В современной клинической практике его используют уже не так широко.

Какие побочные эффекты могут возникнуть у пациентов при применении ипратропия?

Ощущение сухости во рту, угнетение ЦНС. Препарат даёт мало побочных эффектов, так как практически не оказывает резорбтивного действия.

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

Опишите механизм действия антагонистов лейкотриенов.

Препараты этой группы либо снижают синтез лейкотриенов из арахидоновой кислоты, либо блокируют лейкотриеновые рецепторы.

Приведите три примера препаратов этой группы и укажите механизм действия каждого из них.

- Зилеутон® — ингибирует 5-липоксигеназу, которая катализирует образование лейкотриенов из арахидоновой кислоты.
- Зафирлукаст — антагонист LTD_4-рецепторов.
- Монтелукаст — антагонист LTD_4-рецепторов.

Каков способ введения этих препаратов?

Внутрь.

Каково клиническое применение препаратов этой группы?

Эти препараты предотвращают бронхоспазм и воспаление слизистой оболочки дыхательных путей. Антагонисты лейкотриенов используют для систематического лечения лёгких форм бронхиальной астмы, для купирования бронхоспазма их не применяют.

Каковы побочные эффекты этих препаратов?

- В общем препараты достаточно безопасны.
- Зилеутон® — зарегистрированы случаи увеличения активности печёночных трансаминаз.
- Зафирлукаст и монтелукаст — редко способны вызывать васкулиты и системную эозинофилию, подобную синдрому Черджа–Стросс.

МЕТИЛКСАНТИНЫ – ТЕОФИЛЛИН

Что такое теофиллин и как он действует?

Теофиллин — производное метилксантина. Он ингибирует фосфодиестеразу, катализирующую превращение цАМФ в АМФ. Повышение концентрации цАМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Кроме того, теофиллин обладает и некоторой противовоспалительной активностью.

Какую роль играет теофиллин в лечении бронхиальной астмы?

Его роль весьма ограниченна из-за небольшой широты терапевтического действия.

Как взаимодействует теофиллин с другими лекарственными средствами?

Циметидин и эритромицин увеличивают концентрацию теофиллина в плазме крови.

Какие лекарственные средства снижают концентрацию теофиллина в плазме?

Фенитоин и хинолоны.

Каковы симптомы передозировки теофиллина?

- Наиболее часто возникают тремор, бессонница, расстройства ЖКТ, тошнота.
- Наиболее опасными являются судороги и аритмии.
- Свойства метилксантинов подробно описаны в гл. 17 «Стимуляторы ЦНС».

КРОМОЛИН-НАТРИЙ* И НЕДОКРОМИЛ

К какой группе препаратов они относятся и каков механизм их действия?

Это средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток и препятствующие их дегрануляции с высвобождением медиаторов воспаления. Являются эффективными средствами профилактики приступов.

Можно ли применять эти препараты для купирования бронхоспазма?

Нет. Их используют только для профилактики. Применение кромолин-натрия* и недокромила предотвращает приступы бронхиальной астмы, спровоцированные аллергенами или нагрузкой.

Каковы возможные побочные эффекты этих препаратов?

- Кромолин-натрий* — редко вызывает отёк гортани, кашель, свистящее дыхание.
- Недокромил — неприятный привкус.

КУПИРОВАНИЕ БРОНХОСПАЗМА И СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Что такое астматический статус?

Угрожающий жизни приступ бронхиальной астмы.

Чем купируют астматический статус?

Внутривенным введением глюкокортикоидов и бронхолитиков. Затем назначают теофиллин.

Какое средство считают препаратом выбора для систематического лечения бронхиальной астмы в амбулаторных условиях?

Согласно современным рекомендациям, пациентам со слабовыраженными, постоянно проявляющимися симптомами бронхиальной астмы следует назначать ингаляционные глюкокортикоиды, например флутиказон. Остро возникающие бронхоспазмы купируют β_2-адреномиметиками.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

В каких ситуациях назначают противокашлевые средства?

Противокашлевые средства имеют ограниченное применение. Кашель — лишь симптом заболевания, поэтому по возможности следует проводить этиотропное лечение. Но при острых респираторных инфекциях, когда кашель мучителен, нарушает сон пациента, возможно назначение противокашлевых средств.

Каким образом опиоиды подавляют кашель?

Опиоиды снижают чувствительность центра кашлевого рефлекса к афферентным стимулам. Кроме того, эти препараты снижают секрецию слизи. Эти эффекты проявляются при применении опиоидов в субанальгетических дозах (меньших, чем дозы, в которых проявляется их анальгетическое действие).

Назовите три опиоидных противокашлевых средства.

- Кодеин.
- Гидрокодон®.
- Гидроморфон®.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РИНИТАХ

Что такое ринит?

Это воспаление слизистой оболочки носовой полости.

Какова его этиология?

Наиболее распространены вирусные риниты и атопический ринит (возникает при контакте с аллергенами во вдыхаемом воздухе).

Какими методами лечат риниты?

Если ринит имеет аллергическую природу, прежде всего следует ограничить возможность контакта с аллергенами. Если это невозможно или если ринит имеет вирусную природу, можно применять следующие препараты:

- глюкокортикоиды для назального применения;

- кромолин-натрий*;
- антигистаминные препараты;
- α-адреномиметики.

Назовите наиболее широко распространённый глюкокортикоид для лечения хронического ринита.

Беклометазон. Эффект от лечения наступает через 2 нед от начала приёма препарата.

Каков механизм действия антигистаминных препаратов?

Блокаторы H_1-рецепторов устраняют симптомы аллергического ринита, вызванные действием гистамина.

Назовите несколько антигистаминных препаратов, используемых для лечения ринита.

- Дифенгидрамин.
- Хлорфенамин®.
- Ципрогептадин.
- Прометазин.

Каков механизм действия α-адреномиметиков?

α-Адреномиметики вызывают сужение артериол слизистой оболочки носовой полости, что в итоге приводит к снижению сопротивления воздушному потоку. При назначении в форме аэрозолей эти препараты действуют быстро и оказывают незначительное системное действие.

Приведите два примера адреномиметиков, используемых для лечения ринита.

- Эфедрин.
- Псевдоэфедрин.

Что происходит при длительном использовании средств, уменьшающих отёк слизистой оболочки носовой полости?

При отмене препарата после длительного использования часто наблюдают «эффект отдачи» (сильный отёк слизистой оболочки носовой полости).

	• кромовин-натрийа. • антигистаминные препараты. • α-адреноминметики.
Назовите наиболее широко распространенный глюкокортикоид для лечения хронического ринита.	Беклометазон. Эффект от лечения наступает через 2 нед от начала приёма препарата.
Каков механизм действия антигистаминных препаратов?	Блокаторы H_1-рецепторов устраняют симптомы аллергического ринита, вызванные действием гистамина.
Назовите несколько антигистаминных препаратов, используемых для лечения ринита.	• Дифенгидрамин. • Хлорфенамин*. • Ципрогептадин. • Прометазин.
Каков механизм действия α-адреноминметиков?	α-Адреноминметики вызывают сужение артериол слизистой оболочки носовой полости, что в итоге приводит к снижению сопротивления воздушному потоку. При назначении в форме аэрозоля эти препараты действуют быстро и оказывают незначительное системное действие.
Приведите два примера адреноминметиков, используемых для лечения ринита.	• Эфедрин. • Псевдоэфедрин.
Что происходит при длительном использовании средств, уменьшающих отёк слизистой оболочки носовой полости?	При отмене препарата после длительного использования часто наблюдают «эффект отдачи» (сильный отёк слизистой оболочки носовой полости).

Раздел VI Эндокринная система

Раздел VI

29 Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Что такое эндокринология?

Эндокринология — наука, изучающая органы и структуры, чья основная функция — инкреция гормонов в кровеносное русло.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

Какие гормоны синтезируются в гипоталамусе?

- Соматолиберин (гормон, увеличивающий инкрецию гормона роста) — чаще всего используют для стимуляции продукции соматотропина у пациентов с его дефицитом (карликовость).
- Соматостатин (гормон, уменьшающий инкрецию гормона роста) — по-видимому, обладает генерализованным тормозным действием. Он обнаружен в энтерохромаффинноподобных клетках и в ЦНС. Ингибирует выброс в кровь инсулина, глюкагона и гастрина, а также тиреотропного гормона и гормона роста.

Что представляет собой октреотид (сандостатин®)?

Это синтетический аналог соматостатина с более длительным периодом полужизни и большей активностью.

С какой целью используют этот препарат?

- Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.
- Акромегалия.
- Для уменьшения выраженности симптомов при гормонально-активных опухолях поджелудочной железы и карциноидах.

Каковы его побочные эффекты?

- Тошнота, боли в животе.
- Стеаторея.

- Гонадолиберин. Если вводить его пульсирующими дозами, имитирующими физиологическую цикличность, гонадолиберин стимулирует высвобождение фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона. Если же поддерживать постоянную концентрацию гонадолиберина в крови, он существенно снижает высвобождение гонадотропных гормонов. Такие препараты, как лейпрорелин, госерелин®, нафарелин® и гистрелин®, являются синтетическими аналогами гонадолиберина. Их вводят, поддерживая постоянную концентрацию, для угнетения эндогенного гонадолиберина у пациентов с такими заболеваниями, как рак предстательной железы, эндометриоз и преждевременная половая зрелость.
- Кортиколиберин регулирует высвобождение адренокортикотропного гормона из передней доли гипофиза посредством активации аденилатциклазы и увеличения концентрации цАМФ.
- Тиролиберин — это пептид, стимулирующий высвобождение тиреотропного гормона из передней доли гипофиза. Он также стимулирует высвобождение пролактина.
- Дофамин действует как естественный ингибитор высвобождения пролактина.

Как действуют гормоны?

Все гормоны гипоталамуса представлены пептидами и взаимодействуют с рецепторами на поверхности мембраны эффекторных клеток.

Для чего применяют эти гормоны?

- Для определения недостаточности гипофиза.
- Для вспомогательной терапии.
- Для заместительной терапии.
- Бромокриптин, аналог дофамина, используют для лечения заболеваний, обусловленных гиперпролактинемией (пролактинома, акромегалия, аменорея).

Какие два гормона синтезируются в гипоталамусе, но не выделяются из него?

Окситоцин и вазопрессин синтезируются в гипоталамусе и транспортируются в заднюю долю гипофиза, где депонируются или высвобождаются в системный кровоток.

ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА

ГОРМОНЫ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Какие гормоны синтезируются и выделяются передней долей гипофиза (аденогипофизом)?

- Гормон роста (соматотропный гормон).
- Адренокортикотропный гормон (АКТГ).
- Тиреотропный гормон.
- Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).
- Лютеинизирующий гормон (ЛГ).
- Пролактин (рис. 29-1).

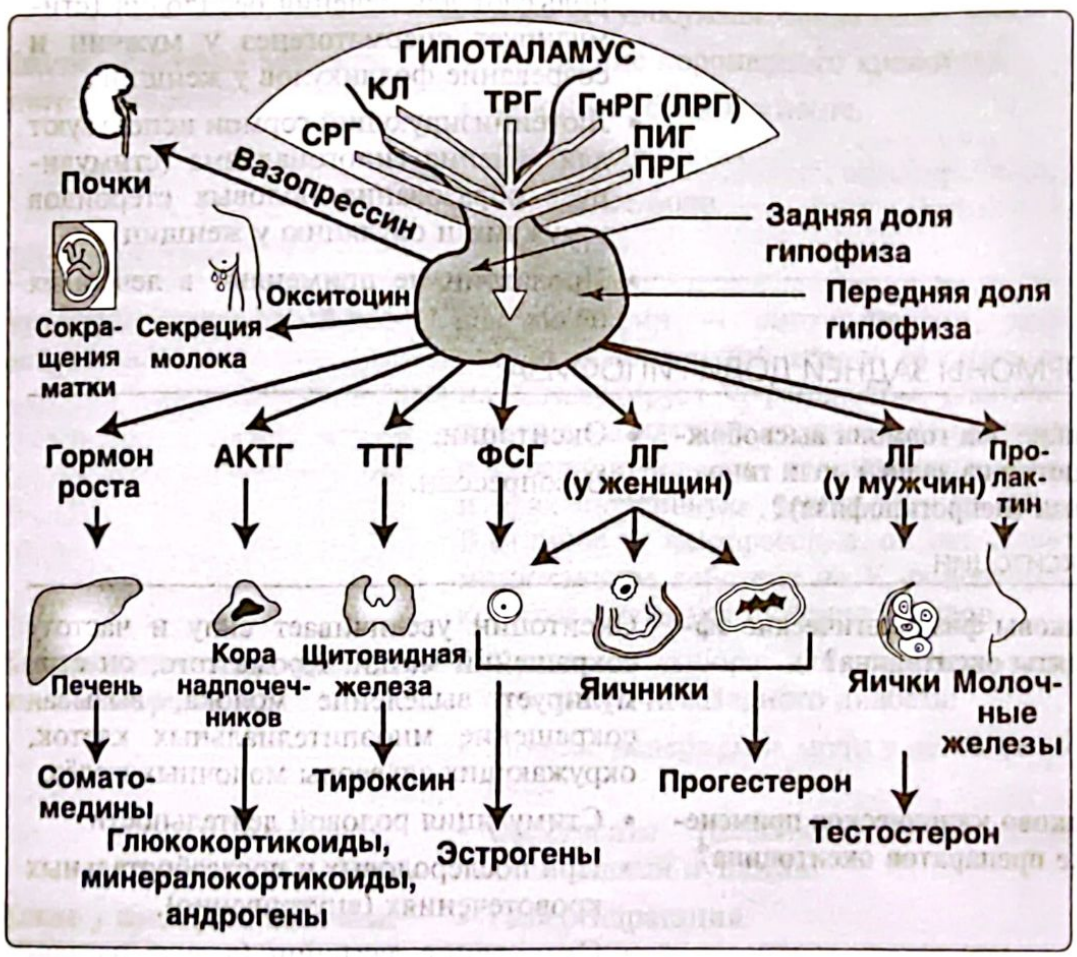


Рис. 29-1. Гормоны гипоталамуса и передней доли гипофиза и их эффекты: СРГ – соматотропин-рилизинг гормон (соматолиберин); ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон (тиролиберин); КЛ – кортиколиберин; ГВГ (ЛТРГ) – гонадотропин-высвобождающий гормон (лютео-рилизинг гормон); ПИГ – пролактин-ингибирующий гормон (дофамин); ПРГ – пролактин-рилизинг гормон; АКТГ – адренокортикотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон. [Публикуется с изменениями с разрешения Howland R.D., Mycek M.J., (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 272.]

Каково клиническое применение этих гормонов?

- Гормон роста. Соматропин, получаемый с помощью технологии рекомбинантной ДНК, является синтетическим аналогом гормона роста. Его применяют у детей с дефицитом гормона роста.
- Адренокортикотропный гормон применяют для диагностики недостаточности надпочечников.
- Тиреотропный гормон — для дифференциального диагноза дисфункции щитовидной железы и вторичного гипотиреоидизма.
- Фолликулостимулирующий гормон используют для лечения бесплодия (стимулирует сперматогенез у мужчин и созревание фолликулов у женщин).
- Лютеинизирующий гормон используют для лечения гипогонадизма (стимулирует образование половых стероидов у мужчин и овуляцию у женщин).
- Пролактин не применяют в лечебных целях.

ГОРМОНЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Какие два гормона высвобождаются из задней доли гипофиза (нейрогипофиза)?

- Окситоцин.
- Вазопрессин.

Окситоцин

Каковы физиологические эффекты окситоцина?

Окситоцин увеличивает силу и частоту сокращений матки. Кроме того, он стимулирует выделение молока, вызывая сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочных желёз.

Каково клиническое применение препаратов окситоцина?

- Стимуляция родовой деятельности.
- При послеродовых и послеабортальных кровотечениях (внутривенно).
- Стимуляция лактации (в виде назального спрея).

Назовите побочные эффекты окситоцина.

- Артериальная гипертензия.
- Разрыв матки.

Вазопрессин (антидиуретический гормон – АДГ)

Каков механизм действия вазопрессина?

Вазопрессин стимулирует V_1-рецепторы, расположенные на мембране гладкомышечных клеток сосудов, и вызывает вазоконстрикцию. Вазопрессин также стимулирует V_2-рецепторы в собирательных трубочках нефронов, что приводит к увеличению реабсорбции воды и уменьшению диуреза.

Каковы показания к применению препарата?

- Несахарный диабет (центральный, не нефрогенный).
- При кровотечениях из варикозно расширенных вен толстой кишки или при дивертикулёзе толстой кишки (благодаря сосудосуживающим свойствам).

Каковы побочные эффекты этого препарата?

- Снижение коронарного кровотока.
- Тошнота, боли в животе.
- Гипергидратация.
- Головные боли.

Десмопрессин

Что представляет собой десмопрессин?

Десмопрессин — синтетический, длительно действующий аналог вазопрессина. Стимулирует V_2-рецепторы, расположенные на клетках почечных канальцев, и увеличивает их водопроницаемость и факультативную реабсорбцию воды. В отличие от вазопрессина, он оказывает минимальное действие на V_1-рецепторы, которые вызывают сужение сосудов.

Каково клиническое применение десмопрессина?

- Препарат выбора для лечения центрального несахарного диабета.
- Ночное недержание мочи у детей (энурез).
- Облегчение головных болей после люмбальной пункции.

Какие у препарата побочные эффекты?

- Гипергидратация.
- Тошнота, боли и спазмы в животе.
- Гипотоническая гипонатриемия при введении больших доз.

30 Тиреоидные и антитиреоидные средства

Назовите три основных гормона, синтезируемых щитовидной железой.

- Тироксин (T_4).
- Трийодтиронин (T_3).
- Кальцитонин.

Чем в физиологических условиях регулируются функции щитовидной железы?

- Тиролиберином гипоталамуса.
- Тиреотропным гормоном (ТТГ) гипофиза.
- Механизмом отрицательной обратной связи (в зависимости от концентрации тироксина и трийодтиронина).

Какова структура щитовидной железы?

Щитовидная железа состоит из многочисленных фолликулов, каждый из которых имеет полость, заполненную тиреоглобулином (коллоидный раствор) — депонированной формой тиреоидных гормонов. Фолликулы окружены парафолликулярными клетками, продуцирующими кальцитонин.

Как образуются трийодтиронин и тироксин?

Остатки тирозина, входящие в состав тиреоглобулина, йодируются в щитовидной железе с образованием моно- и дийодтирозина. Тироксин представляет собой комплекс двух молекул дийодтирозина. Трийодтиронин — комбинация одной молекулы монойодтирозина и одной молекулы дийодтирозина (рис. 30-1).

Какой из тиреоидных гормонов более активен?

Трийодтиронин активнее тироксина в 10 раз, но объёмы его инкреции намного ниже. При этом максимальная часть системных эффектов тиреоидных гормонов обеспечивается действием трийодтиронина, поскольку тироксин превращается в трийодтиронин в периферических тканях, печени, почках.

Как тироксин и трийодтиронин транспортируются по организму?

Большая часть инкретируемых в кровь тиреоидных гормонов связывается с тироксинсвязывающим глобулином. Только 0,04% тироксина и 0,4% трийодтиронина находятся в свободном состоянии, и только свободные гормоны проявляют физиологическую активность.

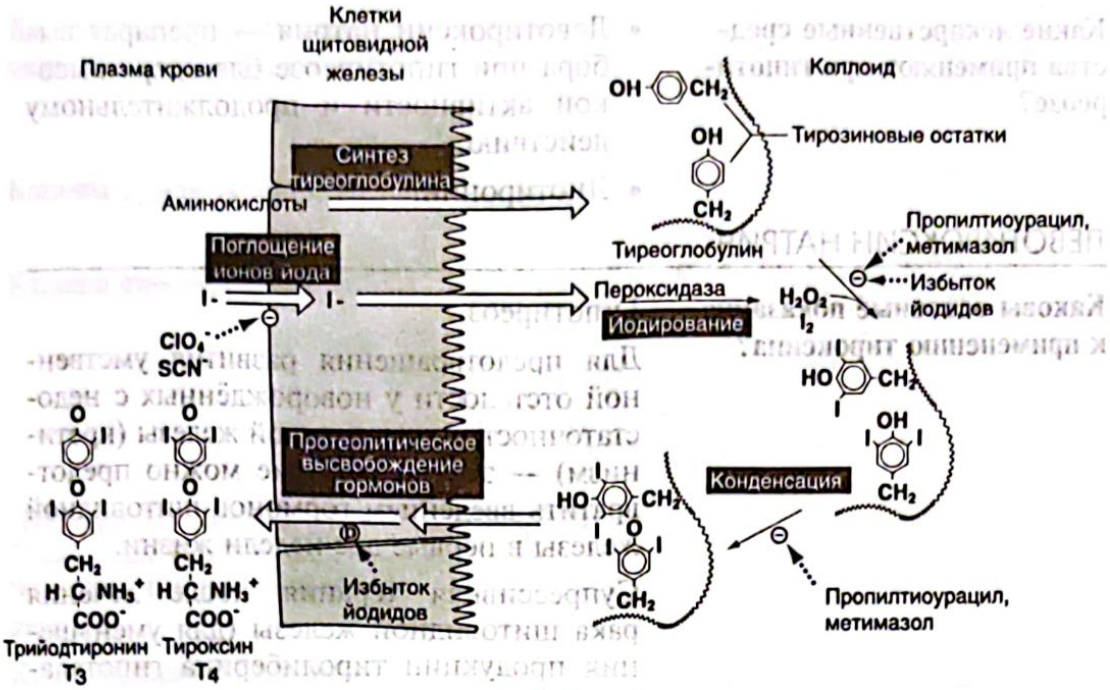


Рис. 30-1. Биосинтез тиреоидных гормонов. [Публикуется с разрешения Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. – 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 252.]

На какие рецепторы действуют тиреоидные гормоны?

Тиреоидные гормоны связываются с внутриядерными рецепторами.

ГИПОТИРЕОЗ

Каковы симптомы гипотиреоза?

Гипотиреоз нарушает функции практически всех систем организма. Наиболее характерны следующие симптомы.

- Повышенная утомляемость.
- Непереносимость холода.
- Увеличение массы тела, несмотря на сниженный аппетит.
- Нарушения менструального цикла.
- В тяжёлых случаях возникает отёк, при этом при надавливании на кожу не образуется ямка (микседема).

Какие заболевания и состояния могут привести к развитию гипотиреоза?

- Зоб Хасимото (аутоиммунный тиреоидит).
- Лекарственная терапия или воздействие ионизирующего излучения.
- Опухоли гипофиза.

Какие лекарственные средства применяют при гипотиреозе?

- Левотироксин натрия — препарат выбора при гипотиреозе благодаря высокой активности и продолжительному действию.
- Лиотиронин.

ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ

Каковы основные показания к применению тироксина?

Гипотиреоз.

Для предотвращения развития умственной отсталости у новорождённых с недостаточностью щитовидной железы (кретинизм) — это заболевание можно предотвратить введением гормонов щитовидной железы в первые две недели жизни.

Супрессивная терапия после лечения рака щитовидной железы (для уменьшения продукции тиролиберина гипоталамусом).

Как происходят абсорбция левотироксина и его метаболизм?

Левотироксин всасывается в тонкой кишке и метаболизируется в печени. Период полужизни составляет 7 сут.

Какие побочные эффекты наблюдаются при его применении?

- Тахикардия.
- Непереносимость высоких температур.
- Тремор.

ЛИОТИРОНИН

Каковы клинические показания к применению лиотиронина?

Лиотиронин обычно назначают в комбинации с левотироксином при гипотиреоидной коме, являющейся критическим состоянием. Она чаще возникает у пожилых пациентов в зимнее время. Её симптомы: гипотермия, угнетение дыхания и потеря сознания.

Какие побочные эффекты вызывает лиотиронин?

Такие же, как и у левотироксина, но лиотиронин более выраженно влияет на функции сердца.

ГИПЕРТИРЕОЗ

Каковы симптомы гипертиреоза?

В целом симптомы гипертиреоза противоположны симптомам гипотиреоза.

Наиболее характерны:

- повышенная возбудимость;
- усиленное потоотделение;
- гиперчувствительность к высоким температурам;
- потеря массы тела несмотря на увеличенный аппетит.

Каковы наиболее частые причины развития гипертиреоза?

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), аутоиммунные нарушения с образованием антител, стимулирующих функции щитовидной железы.

Каковы другие причины?

- Токсический многоузловой зоб.
- Подострый тиреоидит.

Каковы способы лечения?

- Пропилтиоурацил и метимазол®.
- Йодиды.
- Ионные ингибиторы.
- Радиоактивный йод.
- Хирургические методы.

ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ И МЕТИМАЗОЛ®

Что представляют собой препараты?

Серосодержащие соединения, известные как тиоамиды.

Каков механизм действия препаратов?

Они нарушают йодирование и связывание молекул тиреоглобулина. В результате уменьшается синтез моно- и дийодтирозина — предшественников, без которых не происходит синтез трийодтиронина и тироксина (см. рис. 30-1).

Каков путь введения препаратов?

Внутрь.

Каковы их побочные эффекты?

- Агранулоцитоз (редко, но это самый серьёзный побочный эффект).
- Апластическая анемия.

ЙОДИДЫ (СОЛИ ЙОДА)

В чём состоит разница между йодом и йодидом?

Йодид — это ионная форма йода.

Почему в качестве лекарственных средств принимают йодиды?

На первый взгляд, приём йодидов должен усугублять течение гипертиреоза. Но при введении йодидов в высоких дозах снижается высвобождение гормонов щитовидной железы (по принципу обратной отрицательной связи). Этот эффект, однако, носит преходящий характер и через некоторое время исчезает. Йодиды также снижают степень васкуляризации и размер щитовидной железы.

В каких случаях используют йодиды?

На сегодняшний день йодиды не используют в качестве средств монотерапии. В большинстве случаев препараты назначают перед проведением тиреоэктомии или в комплексе с тиоамидами и пропранололом во время тиреотоксического криза.

Приведите два примера препаратов, выпускаемых в виде йодидов.

- Раствор Люголя[a] — смесь йода и йодида калия.
- Калия йодид.

Каковы побочные эффекты йодидов?

- **Анафилактоидные реакции** — ангионевротический отёк и отёк гортани.
- Хроническая интоксикация йодидами (йодизм):
- Металлический привкус во рту и ощущение жжения.
- Повышенная чувствительность зубной эмали и дёсен.
- Отёк век.
- Ринит и чихание (симптомы, напоминающие простуду).
- Заболевания дыхательной системы.
- Увеличение околоушной и подчелюстной слюнных желёз.

ИОННЫЕ ИНГИБИТОРЫ

Приведите два примера ионных ингибиторов.

- Калия перхлорат (ClO_4^-).
- Тиоционат[b].

Каков механизм их действия?

Они конкурентно ингибируют накопление йодидов благодаря блокированию транспортных систем для йодидов.

Каковы показания к применению ионных ингибиторов?

Ионные ингибиторы раньше использовали для лечения болезни Грейвса и тиреотоксикоза, индуцированного приёмом амиодарона. Однако сейчас их применение очень ограниченно ввиду появления более совершенных средств.

РАДИОАКТИВНЫЙ ЙОД

Зачем используют радиоактивный йод (^{131}I)?

Так как щитовидная железа очень активно захватывает молекулы йода, введение радиоактивного йода может устранить функциональную активность ткани щитовидной железы, что приводит к постоянному снижению активности щитовидной железы.

Кому назначают такую терапию?

Взрослым пациентам старше 21 года. Это эффективный метод лечения гипертиреоза и болезни Грейвса, резистентной к антитиреоидным средствам или продолжающейся после субтотальной тиреоэктомии.

Зарегистрированы ли случаи развития рака после применения радиоактивного йода?	Нет.
Каковы побочные эффекты такого лечения?	Высокий риск вторичного гипотиреоза.
Каковы противопоказания к применению радиоактивного йода?	Радиоактивный йод не следует применять при беременности и в период грудного вскармливания.

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Что представляет собой это состояние?	Угрожающее жизни критическое состояние, характеризующееся чрезвычайно сильными проявлениями гипертиреоза.
Что вызывает тиреотоксический криз?	Различные заболевания, хирургические операции и другие стрессы у пациентов, страдающих тиреотоксикозом.
Как купируют тиреотоксический криз?	• Поддерживающая терапия (кислород, жидкости). • β-Адреноблокаторы для устранения артериальной гипертензии и тахикардии. • Пропилтиоурацил или тиамазол (метимазол®). • Внутривенное введение калия йодида. • Глюкокортикоиды (для уменьшения образования трийодтиронина из тироксина в периферических тканях).

31 Препараты половых гормонов и средства, применяемые в репродуктивной медицине

Каковы три основных класса половых стероидов?

- Эстрогены.
- Гестагены (прогестины).
- Андрогены.

Каков механизм действия эндогенных эстрогенов, прогестинов и андрогенов?

Так как все они имеют стероидное строение, эти соединения проникают внутрь клетки и связываются цитозольными рецепторами. Комплекс «стероид–рецептор» проникает в ядро и активирует транскрипцию генов. В результате синтезируются белки, регулирующие физиологические функции.

ЭСТРОГЕНЫ

Что такое эстрогены?

Эстрогены — гормоны, принимающие участие в нормальном развитии женского организма и в регуляции менструального цикла (рис. 31-1).

Какие три основных эстрогена образуются в женском организме?

- Эстрадиол.
- Эстрон.
- Эстриол.

Какой из этих эстрогенов выступает в качестве основного секреторного продукта яичников?

Эстрадиол. Это наиболее активное соединение.

Назовите предшественники эстрогенов.

Андростендион и тестостерон (рис. 31-2).

Каковы наиболее важные физиологические эффекты эстрогенов?

- Регулируют рост и развитие репродуктивных органов.
- Стимулируют пролиферацию эндометрия.

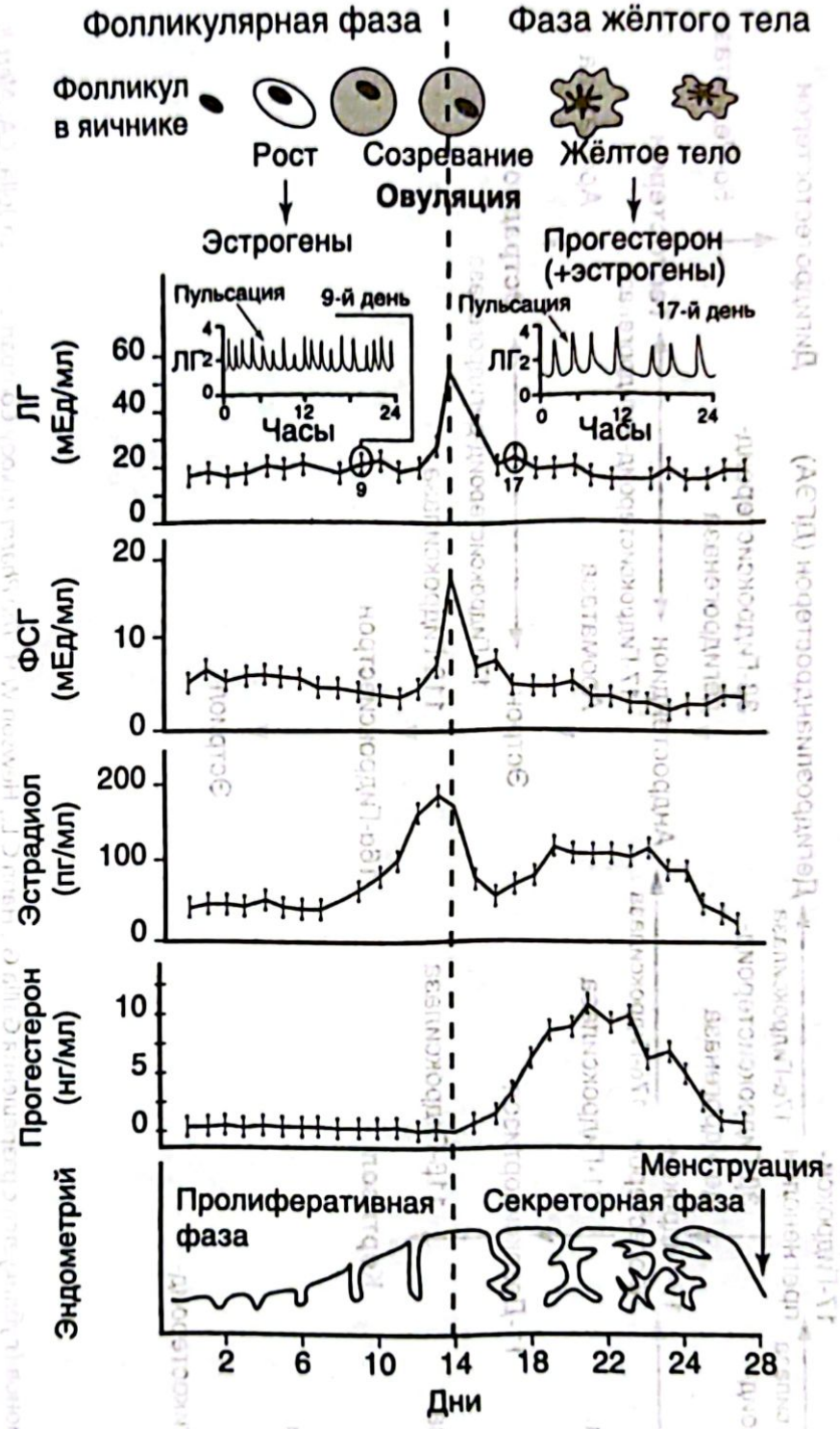


Рис. 31-1. Гормональная регуляция менструального цикла. Среднесуточные концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола (E2) и прогестерона в плазме крови у женщины с менструальным циклом длительностью 28 дней. Также приведены схемы изменений фолликула в яичнике (вверху) и эндометрия (внизу). Анализ проб плазмы крови, взятых с небольшим интервалом, обнаруживает, что секреция гонадотропных гормонов носит пульсирующий характер. Характерные профили секреции схематически показаны для фолликулярной фазы (9-й день цикла, слева) и для фазы жёлтого тела (17-й день цикла, справа). На протяжении цикла изменяется как частота (число пиков за 1 ч), так и амплитуда (активность высвобождения гормонов) пульсации. [From Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. (eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. – IIth ed. – New York: McGraw-Hill, 2006. – P. 1546. Redrawn with permission from Thorneycroft et al., 1971.]

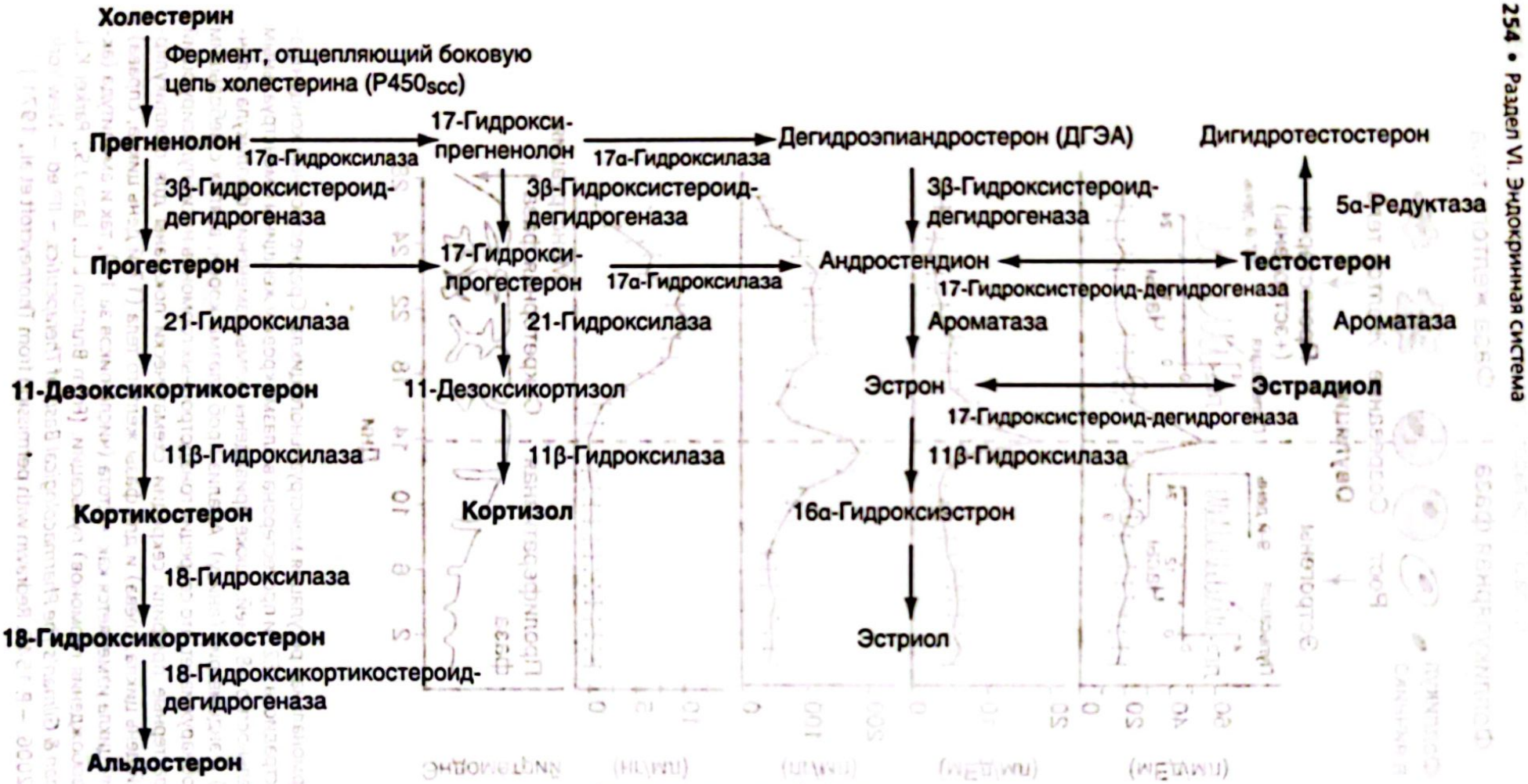


Рис. 31–2. Синтез стероидных гормонов (публикуется с разрешения Gallia G., Hann C.L., Hewson W.H. *The Pharmacology Companion.* — La Jolla, CA: Alert & Oriented Publishing Company, 1997. — Fig. 7.2).

Каковы наиболее важные физиологические эффекты эстрогенов?

- Снижают скорость резорбции костной ткани и поддерживают нормальную структуру кожи и кровеносных сосудов.
- Увеличивают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина.
- Увеличивают концентрацию ЛПВП и триглицеридов и снижают концентрацию ЛПНП.
- Повышают свёртываемость крови.

Приведите примеры эстрогенов, используемых в современной клинической практике.

- Эстрадиол.
- Эстрон®.
- Этинилэстрадиол.
- Хинестрол®.
- Местранол.

Каковы клинические показания к применению эстрогенов?

- Одним из главных показаний к применению эстрогенов является лечение первичного гипогонадизма у молодых девушек.
- Эстрогены применяют в качестве оральных контрацептивов в комбинации с гестагенами. Они подавляют секрецию ФСГ и таким образом нарушают овуляцию.
- Эстрогены используют для заместительной терапии после менопаузы. Они помогают снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, приливов и вагинита.

Каковы способы введения препаратов?

Эстрогены эффективны при трансдермальном и внутримышечном введении. Также эстрогены можно принимать внутрь, хотя уровень пресистемной элиминации в печени весьма высок.

Каковы возможные побочные эффекты эстрогенов?

Кровотечения в период менопаузы.

Гиперплазия эндометрия.

Болезненность молочных желёз.

При длительном приёме повышается риск развития рака эндометрия, тромбоэмболии, гипертриглицеридемии, гипертензии, инфаркта миокарда и гепатоцеллюлярной аденомы.

Назовите четыре абсолютных противопоказания к заместительной терапии эстрогенами.

- Рак молочной железы.
- Беременность.
- Заболевания печени.
- Склонность к тромбофлебитам.

АНТИЭСТРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

ТАМОКСИФЕН

Что это за препарат? Нестероидное средство, действующее как конкурентный антагонист рецепторов эстрадиола в тканях молочной железы и как агонист — в эндометрии.

Каково его применение? Его используют для лечения рака молочной железы в период постменопаузы.

Оказывает ли препарат побочные действия? Да. Могут возникать приливы, тошнота и рвота, рак эндометрия, тромбоз вен и нарушения менструального цикла.

РАЛОКСИФЕН

Что это за препарат? Ралоксифен, как и тамоксифен, относится к классу препаратов, известных как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Это означает, что они действуют как агонисты на одни рецепторы и как антагонисты — на другие. Тамоксифен — препарат I поколения, в то время как ралоксифен — препарат II поколения.

Каково применение этого препарата? Профилактика остеопороза в постменопаузный период. Ралоксифен действует как агонист рецепторов эстрогена на костную ткань и как антагонист — на клетки молочной железы, поэтому, как и тамоксифен, он снижает риск развития рака молочной железы.

Каков способ введения препарата? Внутрь.

Каковы его побочные эффекты? Тромбоэмболические осложнения, приливы. Ралоксифен не стимулирует клетки эндометрия в той степени, в которой их стимулирует тамоксифен, и поэтому не увеличивает риск развития рака эндометрия.

Каковы противопоказания к применению препарата? Беременность.

КЛОМИФЕН

Опишите этот препарат. Кломифен является частичным агонистом эстрогеновых рецепторов в гипофизе. Этот препарат нарушает естественное угнетающее действие эстрогенов на гипоталамус и гипофиз по механизму отрицательной обратной связи, что увеличивает высвобождение ЛГ и ФСГ из гипофиза. В результате стимулируется овуляция.

Как кломифен используют в клинической практике?

Для лечения ановуляторного бесплодия.

Каковы его побочные эффекты?

- Приливы.
- Гипертрофия яичников.
- Многоплодная беременность.
- Расстройства зрения.

ГЕСТАГЕНЫ (ПРОГЕСТИНЫ)

Назовите наиболее важный гормон из группы гестагенов.

Основной гормон этой группы — прогестерон. Он синтезируется в яичниках, яичках и надпочечниках из циркулирующего в крови холестерина. ЛГ стимулирует его синтез (см. рис. 31-2).

Каковы физиологические эффекты прогестерона?

- Стимулирует активность липопротеинлипазы и увеличивает отложение жира.
- Сенсибилизирует ткани к действию инсулина.
- Активирует депонирование гликогена в печени.
- Повышает температуру тела.
- Регулирует пролиферацию эндометрия.
- Стимулирует рост железистой ткани молочной железы.

Приведите несколько примеров синтетических прогестинов.

Медроксипрогестерон.

Норэтиндрон[P]. Норгестрел[®].

Каково клиническое применение препаратов?

Контрацепция — используют самостоятельно либо в комбинации с эстрадиолом.

Заместительная терапия в комбинации с эстрогеном для снижения риска развития рака эндометрия, связанного с монотерапией эстрогенами.

Также используют **для подавления овуляции**, например, при лечении дисменореи и эндометриоза.

Диагностика секреции эстрогена — если у пациентов с аменореей после введения прогестерона начинается менструация, это значит, что на матку было оказано стимулирующее действие эстрогеном.

Каковы способы введения препарата?

Внутрь и внутримышечно.

Опишите возможные побочные эффекты.

Увеличение массы тела, депрессия, акне, гипертензия, отёк и тромбофлебит.

АНТИГЕСТАГЕННЫЕ СРЕДСТВА — МИФЕПРИСТОН

Опишите действие мифепристона.

Это конкурентный антагонист гестагеновых рецепторов.

Каково применение препарата?

Это противозачаточное средство «следующего утра», используемое для проведения аборта. Обычно одновременно с ним принимают препараты простагландинов E и F для увеличения сократимости миометрия.

Оказывает ли препарат побочные действия?

Да. Это сильные маточные кровотечения, расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия) и боли в животе.

ДАНАЗОЛ

Опишите действие даназола.

Даназол действует как частичный агонист рецепторов прогестерона, андрогенов и глюкокортикоидов.

Каково применение препарата?

Этот препарат используют для лечения эндометриоза.

Каковы его побочные эффекты?

- Увеличение массы тела.
- Отёки.
- Акне (угри).
- Снижение концентрации ЛПВП и холестерина.

АНДРОГЕНЫ

Что такое андрогены?

Андрогены — это группа 19-карбоксистероидов, синтезируемых из холестерина.

Назовите четыре андрогена, синтезируемых яичками.

- Тестостерон.
- Дигидротестостерон.
- Дегидроэпиандростерон.
- Андростендион.

Какой из этих гормонов выступает в качестве основного?

Тестостерон.

Где образуется тестостерон?

В яичках, надпочечниках и (в небольших количествах) в яичниках.

Из чего образуется тестостерон?

Из прогестерона и дегидроэпиандростерона (см. рис. 31-2).

Каковы физиологические эффекты андрогенов?

Эффекты андрогенов могут быть разделены на две группы.

- Анаболическое действие: ускорение роста, увеличение мышечной массы и пролиферация эритроцитов.
- Андрогенное действие: рост гортани и скелета, оволосение по мужскому типу, пигментация кожи.

Приведите несколько примеров синтетических андрогенов.

- Тестостерон — инъекционный препарат.
- Оксандролон®. Станозолол®.
- Флуоксиместерон®.

Как вводят синтетические аналоги андрогенов?

Из-за активной пресистемной элиминации андрогены следует вводить внутривенно или трансдермально. Некоторые синтетические аналоги, например перечисленные выше, можно принимать внутрь, но они оказывают гепатотоксическое действие и менее эффективны при таком пути введения.

Каково основное клиническое применение синтетических андрогенов?

Заместительная терапия у мужчин с гипогонадизмом. Иногда используют для стимуляции роста мальчиков в препубертатном периоде.

Опишите побочные эффекты применения синтетических андрогенов.

- Поведенческие реакции, включая повышенную возбудимость и агрессивность.
- Увеличение соотношения ЛПНП/ЛПВП.
- Замедление роста из-за раннего окостенения эпифизарных хрящевых пластинок.
- У женщин: гирсутизм, нарушения менструального цикла, акне и гипертрофия клитора.
- У мужчин: пониженный сперматогенез, гинекомастия, акне, тестикулярная атрофия, гипертрофия предстательной железы.

Назовите противопоказание к применению андрогенов.

Беременность.

АНТИАНДРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

Назовите четыре класса антагонистов андрогенов и приведите примеры препаратов каждой группы.

- Аналоги гонадолиберина — гонадорелин® или лейпрорелин.
- Антагонисты рецепторов — флутамид и ципротерон.
- Ингибиторы синтеза стероидных гормонов — кетоконазол и спиронолактон.
- Ингибиторы 5α-редуктазы — финастерид (рис. 31-3).

ГОНАДОРЕЛИН

Что это за препарат?

Это синтетический аналог гонадолиберина.

Каково применение этого препарата?

Для стимуляции выработки гонадотропинов (если приём имеет пульсирующий характер) или, наоборот, для подавления их выработки (если приём поддерживает постоянную концентрацию препарата в крови). Супрессивное лечение применяют при эндометриозе, раке предстательной железы и раннем половом созревании. Стимулирующее лечение в основном применяют при гипогонадизме гипоталамо-гипофизарного генеза.

Лейпрорелин, госерелин® и нафарелин® также являются аналогами гонадолиберина.

ФЛУТАМИД И БИКАЛУТАМИД

Опишите механизм действия препаратов.

Это нестероидные соединения, действующие как конкурентные антагонисты андрогеновых рецепторов.

Каково их применение?

В комбинации с аналогами гонадолиберина для лечения пациентов с тяжёлыми формами рака предстательной железы.

Каковы их побочные эффекты?

Гепатит и гинекомастия.

ЦИПРОТЕРОН

Что такое ципротерон?

Это стероидное соединение, которое также действует как конкурентный антагонист андрогеновых рецепторов.

Его применяют для лечения гирсутизма у женщин.

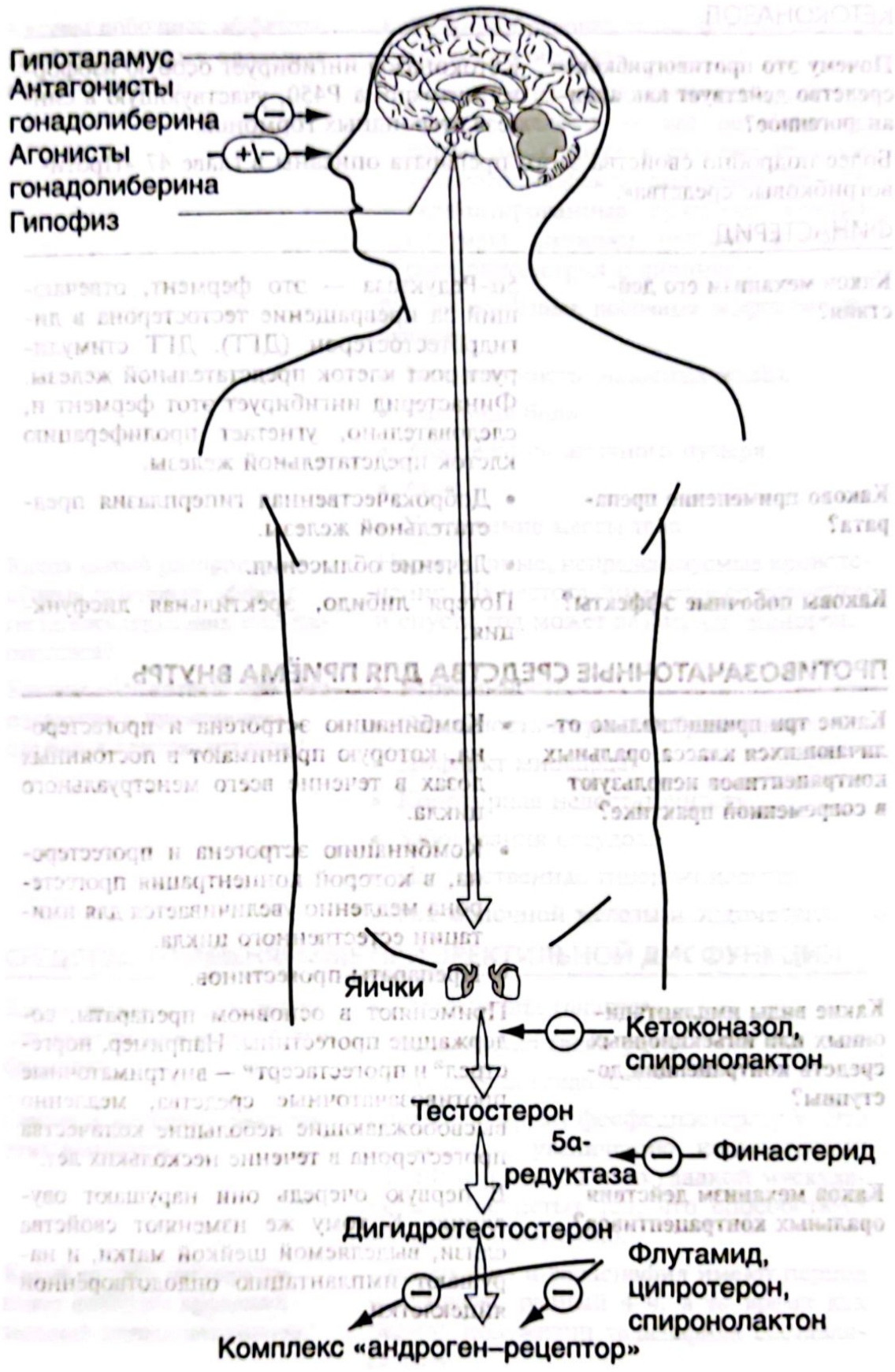


Рис. 31-3. Направление действия некоторых антиандрогенных препаратов.

КЕТОКОНАЗОЛ

Почему это противогрибковое средство действует как антиандрогенное?

Кетоконазол ингибирует особую изоформу цитохрома P450, участвующую в синтезе стероидных гормонов.

Более подробно свойства этого препарата описаны в главе 47 «Противогрибковые средства».

ФИНАСТЕРИД

Каков механизм его действия?

5α-Редуктаза — это фермент, отвечающий за превращение тестостерона в дигидротестостерон (ДГТ). ДГТ стимулирует рост клеток предстательной железы. Финастерид ингибирует этот фермент и, следовательно, угнетает пролиферацию клеток предстательной железы.

Каково применение препарата?

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
- Лечение облысения.

Каковы побочные эффекты?

Потеря либидо, эректильная дисфункция.

ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИЁМА ВНУТРЬ

Какие три принципиально отличающихся класса оральных контрацептивов используют в современной практике?

- Комбинацию эстрогена и прогестерона, которую принимают в постоянных дозах в течение всего менструального цикла.
- Комбинацию эстрогена и прогестерона, в которой концентрация прогестерона медленно увеличивается для имитации естественного цикла.
- Препараты прогестинов.

Какие виды имплантационных или инъекционных средств контрацепции доступны?

Применяют в основном препараты, содержащие прогестины. Например, норгестрел® и прогестасерт® — внутриматочные противозачаточные средства, медленно высвобождающие небольшие количества прогестерона в течение нескольких лет.

Каков механизм действия оральных контрацептивов?

В первую очередь они нарушают овуляцию. К тому же изменяют свойства слизи, выделяемой шейкой матки, и нарушают имплантацию оплодотворённой яйцеклетки.

Каковы побочные эффекты комбинированных оральных контрацептивов?

- Тромбообразование — основной токсический эффект.
- Повышается риск развития рака молочной железы — это остаётся под вопросом. Однако в качестве положительного эффекта выступает то, что комбинированные оральные контрацептивы снижают частоту развития рака эндометрия и яичников.

Менее серьёзные побочные эффекты следующие.

- Болезненность молочных желёз.
- Головная боль.
- Заболевания жёлчного пузыря.
- Акне.
- Увеличение массы тела.

Каков самый распространённый побочный эффект гестагенсодержащих контрацептивов?

Нерегулярные, непредсказуемые кровотечения. Их частота снижается со временем и спустя год может развиться аменорея.

Каковы абсолютные противопоказания к применению оральных контрацептивов?

- Беременность.
- Склонность к тромбообразованию.
- Инфаркт миокарда.
- Коронарная недостаточность.
- Заболевания сосудов.
- Наследственная гиперлипидемия.
- Рак молочной железы и эндометрия.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Какие препараты используют для лечения эректильной дисфункции?

- Силденафил (виагра▲).
- Варденафил (левитра▲).
- Тадалафил (сиалис▲).

Опишите механизм действия этих препаратов.

Они ингибируют фосфодиэстеразу V. Это приводит к увеличению концентрации цГМФ и расслаблению гладкой мускулатуры пещеристых тел, что способствует их кровенаполнению.

Какой из трёх препаратов имеет наиболее продолжительный период полужизни?

Силденафил и варденафил имеют период полужизни, равный 4 ч, в то время как период полужизни тадалафила составляет 18 ч.

Оказывают ли препараты побочные действия?

Да. Головная боль и гиперемия — наиболее распространённые. Нарушения цветового зрения (голубовато-зелёные оттенки предметов) наблюдают при приёме силденафила. Все эти препараты могут вызывать приапизм.

Назовите противопоказания к применению препаратов.

Противопоказаны пациентам, регулярно принимающим органические нитраты, так как комбинация этих препаратов может вызвать острую гипотензию (вплоть до коллапса).

32 Кортикостероиды и их антагонисты

Назовите две основные группы кортикостероидов.

Минералокортикоиды и глюкокортикоиды.

Где образуются кортикостероиды?

В коре надпочечников, а именно в клубочковой (минералокортикоиды) и пучковой (глюкокортикоиды) зонах.

Опишите функции двух основных фармакологических групп кортикостероидов.

- **Глюкокортикоиды** влияют главным образом на метаболизм, воспалительные процессы и иммунный ответ.
- **Минералокортикоиды** регулируют водно-солевой обмен.

Биологическая активность синтетических стероидных средств, обсуждаемых в данной главе, варьирует от преимущественно глюкокортикоидной до преимущественно минералокортикоидной (рис. 32-1).

Каковы способы введения кортикостероидов?

Внутрь, внутривенно, внутримышечно, ингаляционно, местно в виде мазей.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (ГКС)

Каков механизм действия глюкокортикоидов?

Глюкокортикоиды и минералокортикоиды проникают внутрь клетки и взаимодействуют с цитозольными рецепторами. Затем комплекс «стероид–рецептор» проникает в ядро клетки, взаимодействует со специфическими рецепторами ДНК и изменяет таким образом экспрессию генов.

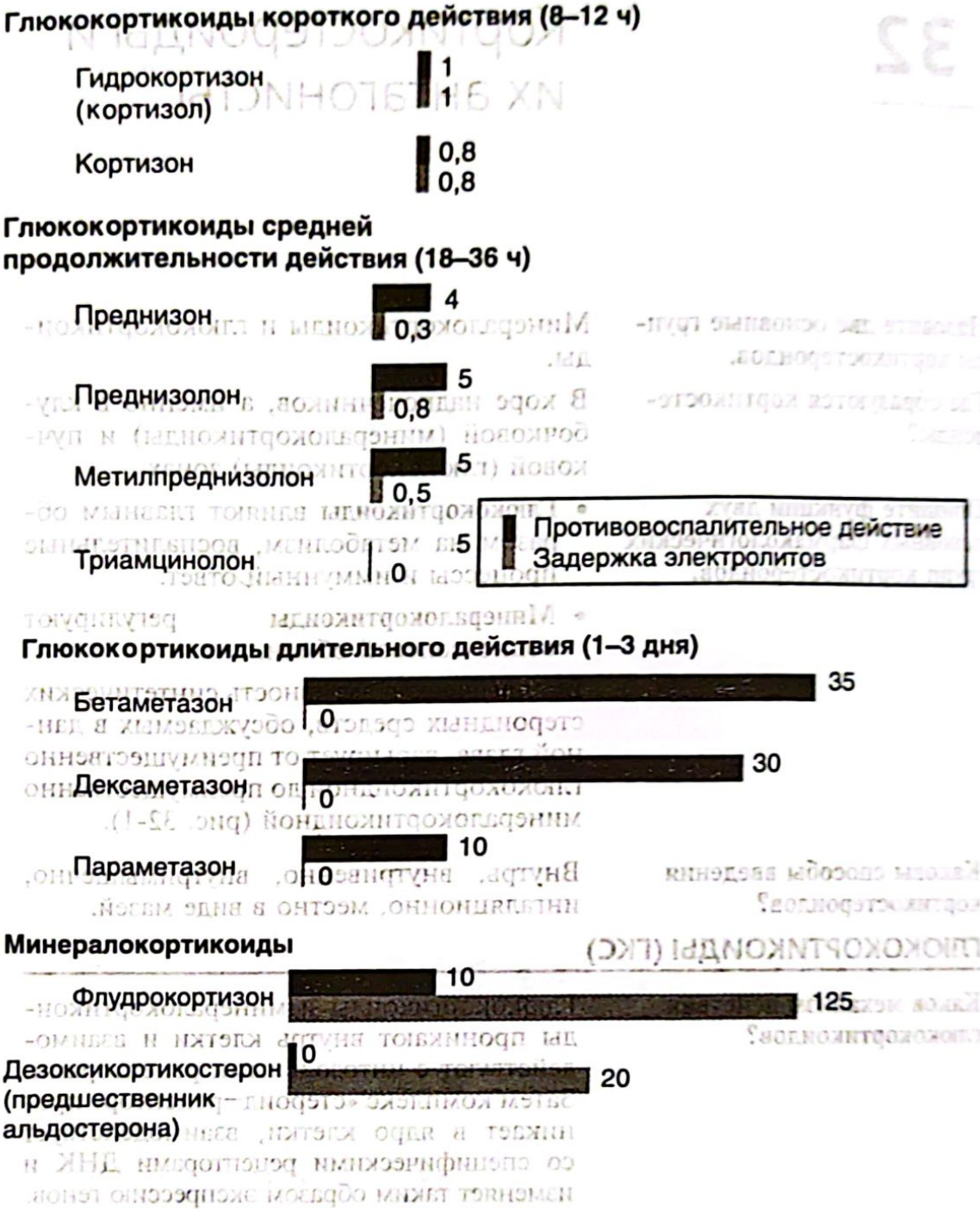


Рис. 32-1. Фармакологические свойства некоторых часто используемых естественных и синтетических кортикостероидов. Указана относительная активность (гидрокортизон = 1). Время соответствует продолжительности действия. [Публикуется с разрешения Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* — 2nd ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 255.]

Каковы основные физиологические эффекты глюкокортикоидов?

Противовоспалительный эффект — глюкокортикоиды уменьшают число и нарушают функционирование лимфоцитов, эозинофилов, базофилов и моноцитов; увеличивают число нейтрофилов в месте повреждения; блокируя фермент фосфолипазу A_2, уменьшают высвобождение арахидоновой кислоты, основного предшественника простагландинов.

Метаболические эффекты — глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез, липолиз и липогенез (в разных частях тела). Это приводит к увеличению концентрации глюкозы в плазме крови, которая обеспечивает организм энергией для борьбы с инфекциями, травмами, истощающими заболеваниями или другими стрессами.

Катаболический эффект — глюкокортикоиды стимулируют катаболизм мышечной, костной, лимфоидной ткани, кожи и жировой клетчатки.

Иммунодепрессивный эффект — глюкокортикоиды подавляют функции лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов.

Назовите основной глюкокортикоид организма человека.

Кортизол (гидрокортизон).

Какой гормон регулирует секрецию кортизола?

Адренокортикотропный гормон (АКТГ).

Как кортизол транспортируется по организму?

90% кортизола связывается с белками плазмы крови.

Как метаболизируется кортизол?

Преимущественно в печени.

Имеет ли кортизол минералокортикоидную активность?

Да! Это важная причина гипертензии при синдроме Иценко–Кушинга.

Назовите несколько препаратов из группы синтетических глюкокортикоидов.

- Преднизон.
- Триамцинолон — распространённый препарат для местного применения.
- Дексаметазон.
- Беклометазон.
- Бетаметазон.

Глюкокортикоидных препаратов на самом деле гораздо больше. Обычно их названия заканчиваются на «-он», что поможет вам узнать их.

Чем отличаются синтетические глюкокортикоиды друг от друга и от естественных глюкокортикоидов?

Они отличаются способами введения, периодом полужизни и соотношением глюкокортикоид-минералокортикоидной активности. В основном синтетические препараты обладают более длительным действием (см. рис. 32-1) и лучшим проникновением через тканевые барьеры.

Каково клиническое применение синтетических глюкокортикоидов?

Список заболеваний, поддающихся лечению глюкокортикоидами, чрезвычайно велик. Он включает (не ограничиваясь этим) следующие заболевания.

Недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона) — в комбинации с минералокортикоидами.

Врождённая гиперплазия надпочечников.

Астма (беклометазон).

Коллагенозы с поражением сосудов.

Глазные болезни — увеит, экзофтальм, неврит зрительного нерва.

Гипоплазия лёгких у новорождённых (бетаметазон) — помогает увеличить выработку сурфактанта.

Кожные заболевания — контактный дерматит, крапивница.

Химиотерапия — преднизон применяют при болезни Ходжкина.

Диагностика синдрома Иценко–Кушинга — тест на супрессию с дексаметазоном.

Отёк мозга — дексаметазон.

Общее противовоспалительное действие — при ревматоидном артрите и остеоартрите, воспалительных заболеваниях кишечника.

Каковы побочные эффекты глюкокортикоидов?

Длительное применение глюкокортикоидов вызывает большое количество побочных эффектов. Наиболее важные следующие.

Угнетение функций надпочечников — не рекомендуется резко прекращать лечение глюкокортикоидами, так как при этом будет недостаточно времени для нормализации функций гипоталамо-гипофизарно–надпочечниковой системы.

Нарушения обмена веществ, включая сахарный диабет, атрофию мышечной ткани и остеопороз.

Каковы побочные эффекты глюкокортикоидов?

Повышается риск возникновения **инфекционных заболеваний**.

Со стороны ЦНС — такие побочные эффекты, как психозы и эйфория.

Ульцерогенное действие.

Ятрогенный синдром Иценко–Кушинга — увеличение массы тела, лунообразное лицо, акне, повышенное оволосение тела.

Для предотвращения побочных эффектов важно использовать препараты в возможно низких дозах, по возможности применять глюкокортикоиды для местного применения вместо препаратов системного действия и снижать дозы препарата после достижения эффекта.

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Назовите основной минералокортикоид в организме человека.

Альдостерон.

Чем регулируется секреция альдостерона?

Ренин-ангиотензиновой системой и АКТГ.

Опишите функции альдостерона.

Альдостерон действует на клетки дистальных почечных канальцев и тем самым увеличивает реабсорбцию ионов натрия, гидрокарбонат-ионов и воды и экскрецию калия.

Назовите препарат из группы синтетических минералокортикоидов.

Дезоксикортон.

За какие функции ответственны минералокортикоиды?

Водно-солевой баланс, особенно обмен натрия и калия.

Для чего используется флудрокортизон?

В качестве заместительной терапии после резекции надпочечников или при первичной и вторичной недостаточности надпочечников.

Какие побочные эффекты вызывает приём флудрокортизона?

- Гипокалиемию.
- Явления сердечной недостаточности из-за перегрузки объёмом циркулирующей жидкости.

АНТАГОНИСТЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Антагонисты кортикостероидов одновременно подавляют активность и глюкокортикоидов, и минералокортикоидов?

Да.

МЕТИРАПОН

Каков механизм действия препарата?

Он ингибирует цитохром Р450, нарушая тем самым превращение холестерина в прегненолон. Это приводит к угнетению биосинтеза всех естественных стероидных гормонов.

Каковы показания к применению препарата?

Диагностика дисфункции надпочечников, подавление гиперсекреции вследствие опухолей надпочечника.

Каковы побочные эффекты?

- Гирсутизм.
- Задержка воды и солей.
- Головокружение.

КЕТОКОНАЗОЛ

Каково применение препарата?

Кетоконазол — противогрибковое средство. В то же время при введении в высоких дозах он нарушает синтез стероидов. По этой причине его применяют для лечения гирсутизма, рака надпочечников и синдрома Иценко–Кушинга.

Более подробно свойства препарата рассмотрены в гл. 47 «Противогрибковые средства».

МИФЕПРИСТОН И СПИРОНОЛАКТОН

Опишите механизм действия этих препаратов.

Это антагонисты кортикостероидных рецепторов. Мифепристон является антагонистом глюкокортикоидов, в то время как спиронолактон — антагонистом альдостероновых рецепторов.

Каково применение этих препаратов?

- Мифепристон применяют для лечения синдрома Иценко–Кушинга и как антигестагенное средство (для прерывания беременности на ранних сроках).
- Спиронолактон применяют как диуретическое средство и иногда для лечения гирсутизма и гиперальдостеронизма.

33 Инсулин и средства, применяемые при сахарном диабете

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Каков основной подход к лечению сахарного диабета 1-го типа?

Пациенты с этим заболеванием имеют абсолютный дефицит инсулина из-за обширного повреждения β-клеток островков Лангерганса. Лечение включает:

- диету и ЛФК;
- парентеральное введение инсулина (инсулинотерапия должна имитировать физиологическое выделение эндогенного инсулина, в связи с чем применяют комбинации различных препаратов инсулина).

Каков основной подход к лечению сахарного диабета 2-го типа?

Это заболевание часто возникает на фоне нормального или относительно низкого уровня секреции инсулина или из-за инсулинорезистентности. Лечение включает:

- соблюдение различных диет;
- снижение массы тела;
- синтетические противодиабетические (сахароснижающие) средства для приёма внутрь в виде монотерапии или в комбинации с инсулином в тех случаях, когда заболевание не поддаётся лечению с помощью вышеперечисленных методов.

ИНСУЛИН

Какова структура инсулина?

Это пептид, состоящий из 51 аминокислотного остатка, двух полипептидных цепей, соединённых дисульфидными мостиками.

Опишите механизм действия инсулина.

Инсулин связывается с белками плазмы и рецепторами клеточных мембран. Инсулин не проникает в ядра клеток.

С каким типом рецепторов взаимодействует инсулин?

Сопряжённых с тирозинкиназой.

Каковы эффекты инсулина?

Инсулин действует почти во всех органах. Самые важные эффекты проявляются:

- **в печени** — вызывает депонирование глюкозы в виде гликогена, увеличивает синтез триглицеридов;
- **в мышечной ткани** — обеспечивает синтез белков и гликогена, а также поступление калия в миоциты;
- **в жировой ткани** — увеличивает отложение триглицеридов, активируя липопротеинлипазу плазмы, снижает циркуляцию свободных жирных кислот.

Какие существуют препараты инсулина?

Существует три основных класса препаратов инсулина.

Короткого действия — инсулин лизпро (хумалог®), инсулин аспарт, инсулин глулизин и инсулин человеческий генно-инженерный (хумулин®).

Средней продолжительности действия — суспензия инсулина-изофана (нейтральный протамин Хагедорн — НПХ®).

Длительного действия — инсулин гларгин.

Различные препараты инсулина часто комбинируют для достижения максимальной эффективности.

Какие препараты инсулина применяют для купирования гипергликемической комы?

Лизпро и хумулин®, так как эти препараты вводят внутривенно и они вызывают быстрый эффект.

Каковы источники инсулина?

Препараты животного инсулина получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота и свиней, гормоны которых имеют высокую степень сходства с человеческим инсулином. Инсулин также может быть получен с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

От чего зависят латентный период, время достижения пика концентрации и длительность действия препаратов инсулина?

От состава препарата. Скорость высвобождения инсулина из препарата определяется соотношением в препарате самого инсулина, протамина цинка и других веществ (табл. 33-1).

Таблица 33-1. Фармакокинетика и совместимость различных препаратов инсулина

	Препараты инсулина	Латентный период, ч	Время достижения максимальной концентрации, ч от момента введения	Продолжительность действия, ч	Совместимость с другими препаратами инсулина
Быстрого действия	Инсулин человеческий генно-инженерный, раствор для инъекций	0,5–1	–	8–12	Все
Средней продолжительности действия	Инсулин лизпро	0,25	0,5–1,5	6–8	Ультраленте[▲●] NPH[▲●]
	Инсулин изофан (НПХ[▲●]), суспензия	1–1,5	4–12	24	Инсулин человеческий генно-инженерный
	Инсулина-цинк (ленте[▲●]), суспензия	1–2,5	7–15	24	Инсулин человеческий генно-инженерный, семиленте[▲●]
Длительного действия	Инсулина-цинк длительного действия (ультраленте[▲●]), суспензия	4–8	10–30	>36	Инсулин человеческий генно-инженерный, семиленте[▲●]

(©1999 by Facts and Comparisons. Table adapted with permission from Drug Facts and Comparisons, p. 616, 1999, bound edition. St. Louis, MO: Facts and Comparisons, a Wolters Kluwer Company.)

Каков основной способ введения препаратов инсулина?

Подкожно.

Каковы побочные эффекты препаратов инсулина?

- Симптомы гипогликемии — повышенное потоотделение, головокружение, тахикардия.
- Аллергические реакции — IgE-обусловленные реакции.
- Антиинсулиновые антитела — IgG, наиболее часто образуются при приёме препаратов инсулина, выделенного из животных.
- Липодистрофия — изменения жировой ткани в месте введения.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИЁМА ВНУТРЬ

Каковы пять основных групп синтетических противодиабетических (сахароснижающих) средств для приёма внутрь?

- Производные сульфонилмочевины.
- Меглитиниды.
- Бигуаниды.
- Ингибиторы α-глюкозидазы.
- Производные тиазолидиндиона (глитазоны).

Можно ли комбинировать препараты различных групп для достижения более полного контроля за концентрацией глюкозы в плазме крови?

Да. Например, производные сульфонилмочевины можно комбинировать с бигуанидами.

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Приведите примеры производных сульфонилмочевины.

- Хлорпропамид — препарат первого поколения, имеет самую большую длительность действия.
- Толбутамид — препарат первого поколения.
- Аутогексамид (димерол)[р] — препарат первого поколения.
- Глибурид[р] — препарат второго поколения, высокоэффективный.
- Глипизид — препарат второго поколения, высокоэффективный.
- Глимепирид — препарат второго поколения.

Каков механизм действия производных сульфонилмочевины?

Эти средства увеличивают инкрецию (высвобождение) эндогенного инсулина из β-клеток поджелудочной железы. Другие эффекты включают снижение активности глюкагона в крови и стимуляцию связывания инсулина с рецепторами органов-мишеней.

Как действуют производные сульфонилмочевины на клеточном уровне?

Блокируют K^+-каналы мембран β-клеток. Это приводит к деполяризации мембран и увеличению высвобождения инсулина.

Каковы побочные эффекты производных сульфонилмочевины?

- Гипогликемия при передозировке или печёночной/почечной недостаточности — наиболее значимый побочный эффект.
- Расстройства ЖКТ.
- Кожный зуд.
- Гиперинсулинемия.
- Агранулоцитоз и апластическая анемия (редко).

Хлорпропамид часто вызывает эффекты, подобные возникающим при приёме дисульфирама®, при одновременном употреблении алкоголя.

Какова фармакокинетика производных сульфонилмочевины?

Эти препараты метаболизируются в печени и выделяются почками. Глибурид® также выводится с фекалиями.

Каковы противопоказания к применению этих препаратов?

- Печёночная или почечная недостаточность.
- Беременность.

Какие препараты потенцируют эффекты производных сульфонилмочевины?

- Аспирин®.
- Ингибиторы МАО.
- Этанол.
- Фенилбутазон.
- Пробенецид®. Аллопуринол.
- Хлорамфеникол.
- Сульфониламиды.

Какие препараты уменьшают эффективность производных сульфонилмочевины?

- Фенобарбитал.
- β-Адреноблокаторы.
- Рифамицин.
- Колестирамин®.
- Петлевые и тиазидные диуретики.

МЕГЛИТИНИДЫ

Назовите препараты, принадлежащие к этой группе.

- Репаглинид.
- Натеглинид.

С какой группой препаратов они имеют общие свойства?

Они напоминают производные сульфонилмочевины по механизму действия. Эти препараты увеличивают высвобождение инсулина, начинают действовать гораздо быстрее, чем производные сульфонилмочевины. По этой причине рекомендуют принимать эти препараты перед едой.

Где метаболизируются эти препараты?

В печени. Они экскретируются с жёлчью.

Каковы побочные эффекты препаратов?

Они также напоминают эффекты производных сульфонилмочевины.

- Гипогликемия — возникает реже, чем при приёме производных сульфонилмочевины.
- Репаглинид может вызывать острую гипогликемию у пациентов, принимающих гемфиброзил.

БИГУАНИДЫ

Назовите препарат этой группы.

Метформин.

Каков механизм действия препарата?

Он стимулирует поглощение глюкозы и её утилизацию мышечной и жировой тканями. Тонкий механизм действия до сих пор не изучен. Исследования показали, что метформин угнетает глюконеогенез в печени. В отличие от эффектов производных сульфонилмочевины, эффекты бигуанидов не зависят от функционального состояния островковых клеток.

Вызывает ли метформин гипогликемию?

Нет, так как он не влияет на высвобождение инсулина; вероятность возникновения гипогликемии очень низкая.

Изменяет ли метформин содержание липидов в крови?

Да. Он снижает концентрацию ЛПНП и увеличивает содержание ЛПВП. Доказано, что метформин — единственный гипогликемический препарат, снижающий смертность пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа.

Каковы противопоказания к применению метформина?

- Заболевания почек или печени.
- Сердечная недостаточность, требующая лекарственного воздействия.
- Хронические заболевания лёгких, сопровождающиеся гипоксией.

Кроме того, не рекомендуют приём метформина во время лучевых диагностических процедур с внутривенным введением йодсодержащих контрастных веществ. Это увеличивает нефротоксическое действие контраста.

Как метаболизируется метформин?

Он выводится в неизменённом виде с мочой и не подвергается метаболизму в печени. Канальцевая секреция — основной способ элиминации препарата.

Каковы его побочные эффекты?

- Лактоацидоз, особенно у пациентов с почечной/печёночной недостаточностью, сердечной недостаточностью или алкоголизмом.
- Наиболее распространённый эффект — дисфункция ЖКТ (диарея, тошнота, расстройства желудка).
- При продолжительном приёме снижается всасывание витамина B_{12} и фолата.

ИНГИБИТОРЫ α-ГЛЮКОЗИДАЗЫ

Назовите основной препарат этой группы.

Акарбоза.

Опишите механизм действия препаратов.

Препарат ингибирует α-глюкозидазу, фермент микроворсинок щёточной каёмки тонкой кишки. Это нарушает всасывание сложных углеводов из ЖКТ.

Каковы преимущества этого препарата перед другими сахароснижающими средствами?

Он не вызывает реактивной гипогликемии, так как не влияет на высвобождение инсулина и его действие на органы-мишени.

Как препарат метаболизируется?

Акарбоза метаболизируется непосредственно в ЖКТ, чаще всего с помощью кишечных бактерий, а также пищеварительными ферментами.

Каковы побочные эффекты препаратов?

Расстройства ЖКТ (метеоризм, вздутие живота, диарея).

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛИДИНДИОНА

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Росиглитазон.
- Пиоглитазон.

Каков механизм их действия?

Препараты снижают концентрацию глюкозы в плазме крови, так как сенсибилизируют клетки-мишени (печёночной и мышечной тканей) к действию инсулина. Их активность зависит от содержания инсулина. Другие эффекты включают снижение глюконеогенеза в печени, что особо значимо при сахарном диабете 2-го типа.

Каков механизм действия препаратов на клеточном уровне?

Предполагают, что механизм их действия основан на связывании с ядерными рецепторами (γ-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), регулирующими транскрипцию ряда инсулининдуцируемых генов.

Вызывают ли тиазолидиндионы гипогликемию?

Нет. При приёме в виде монотерапии они не вызывают гипогликемию.

Каковы их побочные эффекты?

- Росиглитазон и пиоглитазон обладают некоторой гепатотоксичностью, но в гораздо меньшей степени, чем их предшественник троглитазон.
- Другие побочные эффекты этой группы препаратов включают анемию, увеличение массы тела, головные боли.

34 Средства, влияющие на обмен кальция и метаболизм костной ткани

В каких тканях организма хранится большая часть кальция и фосфора?

Костная ткань содержит 99% кальция и фосфора всего организма.

Назовите основные регуляторы содержания Ca^{2+} в плазме крови.

- Паратгормон.
- 1,25-Дигидроксивитамин D (кальцийтриол).
- Кальцитонин.

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Назовите основные признаки гипокальциемии.

- Повышенная мышечная возбудимость — тетания.
- Парестезии.
- Ларингоспазм.
- Судороги.
- Симптомы Хвостека и Труссо.

Что такое симптом Хвостека (лицевой феномен)?

Спазм лицевой мускулатуры при ударе молоточком по области прохождения лицевого нерва кпереди от ушной раковины.

Что такое симптом Труссо?

Тоническая судорога мышц кисти при надавливании на сосудисто-нервный пучок плеча.

Каковы основные причины гипокальциемии?

- Хроническая почечная недостаточность.
- Гипопаратиреоз.
- Дефицит витамина D.
- Мальабсорбция (недостаточное всасывание в желудочно-кишечном тракте).

Каковы фармакологические возможности лечения гипокальциемии?

- Препараты солей кальция.
- Препараты витамина D.

СОЛИ КАЛЬЦИЯ

Назовите четыре наиболее распространённых препарата солей кальция.

- Кальция хлорид.
- Кальция глюцептат®.
- Кальция глюконат.
- Кальция карбонат.

Каковы побочные эффекты, возникающие при введении солей кальция?

Препараты кальция могут вызывать расширение периферических сосудов или кратковременный звон в ушах. Кроме того, быстрое введение препаратов кальция может вызвать сердечные аритмии.

ВИТАМИН D

Назовите три наиболее часто применяемых препарата витамина D.

- Кальцийтриол — метаболит витамина D, препарат выбора при острой гипокальциемии.
- Эргокальциферол.
- Кальциферол®.

Каков механизм действия витамина D?

Он стимулирует всасывание кальция и фосфатов из кишечника, а также снижает выведение кальция почками.

Каковы основные показания к применению препаратов витамина D?

Остеопороз, хроническая почечная недостаточность, трофический рахит (связанный с недостаточностью витамина D при нерациональной диете), метаболический рахит (связанный резистентностью тканей к витамину D), остеомаляция, гипопаратиреоз.

Каковы побочные эффекты этих препаратов?

Кальцификация сосудов, нефрокальциноз и кальцификация мягких тканей.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Каковы основные симптомы гиперкальциемии?

Гиперкальциемия относится к угрожающим жизни состояниям. Могут наблюдаться дегидратация, камни в почках, запор, боли в желудке, слабость, спутанность сознания и бред.

При каких состояниях или заболеваниях развивается гиперкальциемия?

- Введение препаратов кальция, гиперпаратиреоз.
- Ятрогенная (вызванная приёмом тиазидных диуретиков).
- Злокачественная при синдроме молочного алкалоза.
- Болезнь Педжета.
- Болезнь Аддисона.
- Опухоли.

При каких состояниях или заболеваниях развивается гиперкальциемия?

- Синдром Золлингера–Эллисона.
- Избыток витамина D.
- Избыток витамина A.
- Саркоидоз.

Перечислите возможности фармакологического воздействия на это состояние.

- Бисфосфонаты.
- Кальцитонин.
- Пликамицин[P].
- Глюкокортикоиды.
- Петлевые диуретики.

БИСФОСФОНАТЫ

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Этидроновая кислота.
- Памидроновая кислота.
- Алендроновая кислота.

В чём состоит отличие между первым и вторым поколением бисфосфонатов?

Препараты первого поколения, такие как этидроновая кислота, могут вызывать остеомаляцию (деминерализация костей), и поэтому их используют достаточно редко. Препараты второго поколения, такие как памидроновая кислота и алендроновая кислота, более эффективны и менее токсичны.

Каков механизм действия препаратов?

Они подавляют функции остеокластов, а именно снижают всасывание и образование кристаллов гидроксиапатита.

Каковы способы их введения?

Памидроновая кислота — только внутривенно.

Этидроновая кислота — внутрь или внутривенно.

Алендроновая кислота — внутрь.

Назовите показания к применению бисфосфонатов.

- Злокачественные новообразования, вызывающие гиперкальциемию (рак молочной и предстательной желёз).
- Болезнь Педжета.
- Постменопаузный остеопороз.

Каковы побочные эффекты препаратов?

- Боли в костях у пациентов, страдающих болезнью Педжета, обычно вокруг поражённого участка.
- Остеомаляция (этидроновая кислота).
- Эзофагит.
- Тошнота и диарея.

КАЛЬЦИТОНИН

Что представляет собой препарат?

Пептид, состоящий из 32 аминокислот, синтезируемый и выделяемый парафолликулярными С-клетками щитовидной железы.

Каковы физиологические эффекты кальцитонина?

Он снижает резорбцию костной ткани остеокластами и всасывание и реабсорбцию кальция и фосфатов в кишечнике и в почках. В целом эффекты кальцитонина противоположны эффектам паратгормона.

При каких состояниях используют кальцитонин?

При болезни Педжета и остеопорозе.

Каков источник получения кальцитонина?

Несмотря на то что человеческий кальцитонин общедоступен, наиболее часто используют кальцитонин лосося, так как он более эффективен и имеет длительный период полужизни. Толерантность появляется только при длительном применении.

Каковы побочные эффекты?

Аллергические реакции и тошнота, приливы, покраснение, чувство покалывания лица.

ПЛИКАМИЦИН®

Что такое пликамицин®?

Цитотоксический антибиотик, который также снижает концентрацию кальция в плазме крови.

Каков механизм действия препарата?

Предполагают, что пликамицин® снижает концентрацию кальция в крови благодаря подавлению выхода кальция из костей.

При каких состояниях применяют препарат?

Из-за высокой системной токсичности препарата он назначается для краткосрочной терапии злокачественных новообразований, связанных с гиперкальциемией, и болезни Педжета.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Внезапная тромбоцитопения с последующими кровотечениями.
- Гепато- и нефротоксичность.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Как глюкокортикоиды влияют на концентрацию кальция в крови?

Они снижают всасывание кальция в кишечнике и увеличивают его экскрецию почками.

При каких состояниях используют глюкокортикоиды (преднизон)?

От вторичных гиперкальциемических состояний до саркоидоза и лимфом.

Более подробно свойства глюкокортикоидов рассмотрены в гл. 32 «Кортикостероиды и их антагонисты».

ДРУГИЕ СРЕДСТВА

Какую роль играют тиазидные диуретики в лечении гиперкальциемии?

Тиазидные диуретики увеличивают концентрацию кальция в плазме крови и поэтому их никогда не используют для лечения гиперкальциемии. Более подробно свойства тиазидных диуретиков рассмотрены в гл. 23 «Диуретики».

Какую роль играют петлевые диуретики в лечении гиперкальциемии?

Эти препараты часто используют для снижения концентрации кальция в плазме крови при острой гиперкальциемии (в комбинации с массивной водно-электролитной нагрузкой).

При каких состояниях используют глюкокортикоиды (преднизон)?	От вторичных гиперкальциемических состояний до саркоидоза и лимфом.

Более подробно свойства глюкокортикоидов рассмотрены в гл. 32 «Кортикостероиды и их антагонисты».

ДРУГИЕ СРЕДСТВА

Какую роль играют тиазидные диуретики в лечении гиперкальциемии?	Тиазидные диуретики увеличивают концентрацию кальция в плазме крови и поэтому их никогда не используют для лечения гиперкальциемии. Более подробно свойства тиазидных диуретиков рассмотрены в гл. 23 «Диуретики».
Какую роль играют петлевые диуретики в лечении гиперкальциемии?	Эти препараты часто используют для снижения концентрации кальция в плазме крови при острой гиперкальциемии (в комбинации с массивной водно-электролитной нагрузкой).
Каковы побочные эффекты?	Аллергические реакции и тошнота, приливы, покраснение, чувство покалывания лица.

ПЛИКАМИЦИН*

Что такое пликамицин*?	Цитотоксический антибиотик, который также снижает концентрацию кальция в плазме крови.
Какое механизм действия препарата?	Предполагают, что пликамицин* снижает концентрацию кальция в крови благодаря подавлению выхода кальция из костей.
При каких состояниях применяют препарат?	Из-за высокой системной токсичности препарата он назначается для краткосрочной терапии злокачественных новообразований, связанных с гиперкальциемией, и болезни Педжета.
Каковы побочные эффекты препарата?	• Внезапная тромбоцитопения с последующими кровотечениями. • Гепато- и нефротоксичность.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Как глюкокортикоиды влияют на концентрацию кальция в крови?	Они подавляют всасывание кальция в кишечнике и увеличивают его экскрецию почками.

Раздел VII Опорно-двигательный аппарат

Раздел VII

35 Противовоспалительные средства и ацетаминофен

Что такое воспаление?

Воспаление — реакция васкуляризированных живых тканей на повреждение.

Чем регулируется воспаление?

К медиаторам, запускающим и поддерживающим воспалительный процесс, относятся простагландины, простациклин, брадикинин, гистамин, интерлейкин-1 и лейкотриены.

Что такое простагландины?

Простагландины — это медиаторы местного действия (не циркулируют в крови), вызывающие различные биологические эффекты. Это одна из групп соединений, известных под общим названием «эйкозаноиды».

Что такое эйкозаноиды?

Эйкозаноиды — это любое биологически активное вещество, образующееся в ходе метаболизма арахидоновой кислоты. К эйкозаноидам относятся простагландины, лейкотриены, простациклин и тромбоксан.

Что такое арахидоновая кислота?

Арахидоновая кислота — это ненасыщенная жирная кислота, содержащая 20 атомов углерода. Является предшественником простагландинов и других похожих по структуре соединений. Арахидоновая кислота содержится в фосфолипидах клеточных мембран, откуда высвобождается под действием фосфолипазы A_2.

Для каких двух основных ферментов арахидоновая кислота является субстратом?

Циклооксигеназа и липооксигеназа.

Циклооксигеназа представлена в двух изоформах: циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) (рис. 35-1).

Приведите примеры простагландинов и лейкотриенов и укажите их роль в воспалении.

- Простагландин E_2 (PGE_2) — эритема.
- Простагландин I_2 (PGI_2) — вазодилатация.
- Лейкотриен C_4 — отёки.
- Лейкотриен D_4 — вазодилатация.
- PGE_2, PGI_2, лейкотриен B_4 — боль/болезненность.

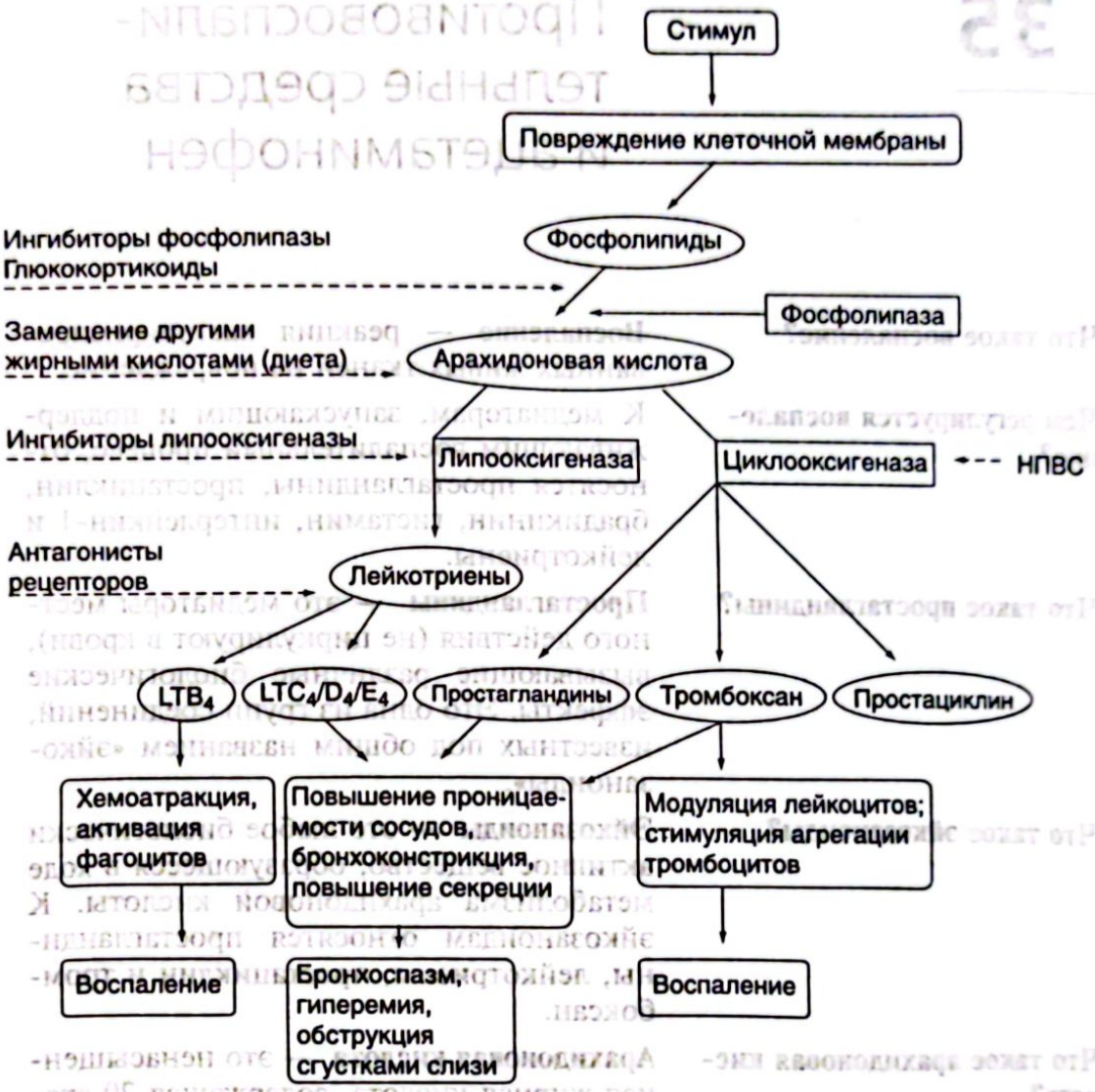


Рис. 35-1. Схема образования медиаторов из арахидоновой кислоты и локализация действия лекарственных средств (показана пунктирными стрелками). (Публикуется с разрешения Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*, 9th ed. – New York: McGraw-Hill, 2004. – P. 581.)

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Что такое нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)?

Эта группа лекарственных средств представлена различными по химической структуре веществами, чьё действие заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов и тромбоксана.

Назовите несколько групп НПВС и приведите примеры препаратов каждой группы, а также укажите их характерные особенности.

По химической структуре НПВС могут быть разделены на несколько групп.

Производное салициловой кислоты. Ацетилсалициловая кислота (аспирин®) оказывает умеренное жаропонижающее действие.

Пиразолоны. Фенилбутазон — высокотоксичен, может вызывать агранулоцитоз и апластическую анемию, поэтому в современной клинической практике не применяется.

Производные индолуксусной кислоты. Индометацин — применяют при остром подагрическом артрите, анкилозирующем спондилите, незаращении артериального протока (этот порок сердца обусловлен действием простагландинов); диклофенак (вольтарен*); кеторолак — обладает выраженным болеутоляющим действием, обычно применяют как альтернативу опиоидным анальгетикам.

Производные пропионовой кислоты: напроксен, кетопрофен, ибупрофен, флубипрофен, оксапрозин.

Оксикамы: пироксикам (благодаря длительному периоду полужизни можно принимать один раз в сутки), мелоксикам.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2: целекоксиб.

Чем различаются ЦОГ-1 и ЦОГ-2?

Эти две изоформы циклооксигеназы во многом похожи, но имеют важные различия. Недавние исследования показали, что ЦОГ-2, в основном, участвует в синтезе медиаторов воспаления, в то время как ЦОГ-1 ответственна преимущественно за выработку цитопротекторных простагландинов, образующихся в слизистой оболочке желудка. Поэтому селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают противовоспалительное действие без нежелательных побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Чем аспирин* отличается по своему действию от других НПВС?

Аспирин* — единственное НПВС, которое ингибирует циклооксигеназу необратимо (путём ацетилирования). Все другие НПВС обладают обратимым действием.

Назовите четыре основных эффекта НПВС.

Противовоспалительный. НПВС часто применяют при остеоартрозах, подагре, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите и дисменорее.

Болеутоляющий (применение при болях слабой и умеренной интенсивности).

Жаропонижающий.

Антиагрегантный (благодаря необратимому снижению синтеза тромбоксана). Антиагрегантное действие аспирина* длится от 7 до 10 дней (время жизни тромбоцитов); препарат часто применяют при ишемической болезни сердца, стенокардии, инсультах. Ингибиторы ЦОГ-2 не имеют антиагрегантного эффекта.

Почему НПВС облегчают боль и жар?

Жаропонижающий и противовоспалительный эффекты НПВС развиваются благодаря уменьшению синтеза простагландинов в центре терморегуляции в гипоталамусе.

Как метаболизируются НПВС?

Они превращаются в печени в водорастворимые конъюгаты и выводятся почками. Если функции печени снижены, то период полуэлиминации препаратов сильно увеличивается.

Опишите побочные эффекты НПВС.

Желудочный дискомфорт, тошнота и рвота — наиболее распространённые побочные эффекты. Они обусловлены тем, что НПВС препятствуют синтезу простагландинов, которые в норме способствуют выработке защитной слизи желудка и тонкого отдела кишечника.

Нарушения функций сердечно-сосудистой системы. Из-за случаев инфаркта миокарда и внутриутробной гибели плода на фоне приёма игибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба® и валдекоксиба производство этих препаратов было прекращено. Целекоксиб по-прежнему применяют, но только под постоянным наблюдением врача. Другие избирательные ингибиторы ЦОГ-2 пока пребывают на стадии исследования.

Нарушения свёртывания крови. Приём аспирина* следует прекращать по крайней мере за 1 нед до планового хирургического вмешательства.

При приёме больших доз НПВС могут оказывать нефротоксическое действие.

Гиперчувствительность. Пприблизительно у 15% пациентов наблюдаются крапивница или бронхоспазм.

Риск развития синдрома Рея. Назначение аспирина* детям при лихорадке, вызванной вирусной инфекцией, увеличивает частоту случаев синдрома Рея, характеризующегося отёком головного мозга в сочетании с гепатитом.

НПВС последних поколений в меньшей степени влияют на ЖКТ, но более нефротоксичны.

Что такое салицилизм?

Когда концентрация НПВС в плазме крови превышает минимальную токсическую, у пациента развивается салицилизм. Симптомы салицилизма зависят от концентрации лекарственного вещества в плазме крови:

- **лёгкое отравление** — шум в ушах, головокружение, одышка;
- **тяжёлое отравление** — кома, метаболический ацидоз, бред, галлюцинации, угнетение дыхания и острая почечная недостаточность (рис. 35-2).

В чем заключается лечение салицилизма?

В поддержании дыхания и кровообращения, предупреждении всасывания лекарственного вещества (путём промывания желудка) и увеличении его выведения (путём защелачивания мочи); коррекции метаболического ацидоза или дыхательного алкалоза

Какие другие средства используют при воспалении?

Глюкокортикоиды, например, преднизон. Эта группа лекарственных средств подробно описана в гл. 32 «Кортикостероиды и их антагонисты».

ПРОТИВОРЕВМАТОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Какие группы лекарственных средств применяют при ревматоидном артрите?

- Противоревматоидные средства, модифицирующие заболевание.
- НПВС и избирательные ингибиторы ЦОГ-2.
- Глюкокортикоиды.
- Болеутоляющие средства.

Почему некоторые противоревматоидные препараты называют средствами, модифицирующими заболевание или медленнодействующими противоревматоидными средствами?

В отличие от НПВС, эти препараты при длительном применении задерживают или останавливают прогрессирование повреждения суставов. Обычно действие препаратов развивается только через несколько месяцев. Применение одного или нескольких таких средств является стандартом лечения ревматоидного артрита.

Рис. 35–2. Приблизительная схема зависимости фармакодинамических и токсических эффектов салицилатов от их концентрации в плазме крови. (Публикуется с разрешения J. Hollander, D.Jr. McCarty. *Arthritis and Allied Conditions.* — Philadelphia: Lea & Febiger, 1972.)

Назовите ключевые препараты из группы противоревматоидных средств, модифицирующих заболевание.

- Метотрексат.
- Лефлуномид.
- Этанерцепт[p].
- Инфликсимаб.
- Анакинра[p].
- Адалимумаб.
- Пеницилламин.
- Соли золота.
- Гидроксихлорохин.
- Сульфасалазин.

МЕТОТРЕКСАТ

Опишите свойства этого препарата.

Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, используемый при различных заболеваниях, включая рак, псориаз, реакцию «трансплантат против хозяина».

Как действует препарат при ревматоидном артрите?

Он угнетает иммунную систему, ингибируя пролиферацию лимфоцитов. Это приводит к замедлению прогрессирования повреждения суставов.

Каково применение препарата?

Метотрексат является базисным средством при фармакотерапии ревматоидного артрита. Он применяется как средство монотерапии или в комплексе с другими средствами, модифицирующими заболевание, при неэффективности НПВС.

Каковы побочные эффекты этого препарата?

Дозы, в которых метотрексат применяют при ревматоидном артрите, значительно меньше доз, в которых данный препарат применяют при злокачественных новообразованиях. Наиболее распространённые побочные эффекты — тошнота, язвенная болезнь. Кроме того, могут развиваться цирроз печени и лейкоцитоз. Более подробно свойства метотрексата описаны в гл. 39 «Противоопухолевые средства».

ЛЕФЛУНАМИД

Опишите механизм действия этого препарата.

Блокируя фермент дигидрооротатдегидрогеназу, лефлунамид нарушает синтез уридинмонофосфата, основного пиримидинового нуклеотида, необходимого для синтеза РНК.

Каковы показания к применению лефлунамида?

Его можно применять при ревматоидном артрите как средство монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Каковы побочные эффекты препарата?

Головная боль, диарея, тошнота и гепатотоксическое действие. Противопоказан при беременности.

ЭТАНЕРЦЕПТ*

Как действует этанерцепт*?

Одним из провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита, является фактор некроза опухолей α. Этанерцепт* попарно связывает молекулы фактора некроза опухолей α, предупреждая тем самым стимуляцию этим фактором клеточных рецепторов.

Как лучше применять этот препарат?

При комбинации этанерцепта® с метотрексатом прогрессирование ревматоидного артрита замедляется более выраженно, чем при приёме каждого из препаратов по отдельности.

Каковы его побочные действия?

В целом препарат хорошо переносится. Могут возникать аллергические реакции в месте введения.

ИНФЛИКСИМАБ

Что представляет собой препарат?

IgG-моноклональные антитела.

Опишите механизм действия препарата.

Инактивирует фактор некроза опухолей α, прямо связываясь с его молекулами.

Каково применение этого препарата?

Применяют при ревматоидном артрите, часто в комплексе с метотрексатом. Кроме того, инфликсимаб применяют при болезни Крона.

Каков способ введения препарата?

Внутривенно.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Реакции при введении: лихорадка, озноб.
- Образование антител к препарату.
- Повышенная предрасположенность к инфекциям.

АДАЛИМУМАБ

Каков механизм действия препарата?

Как и этанерцепт® и инфликсимаб, адалимумаб снижает активность фактора некроза опухолей α. Отличие заключается в том, что адалимумаб прямо взаимодействует с активными центрами рецепторов фактора некроза опухолей α.

Каковы показания к применению адалимумаба?

Обычно его используют в комбинации с метотрексатом при неэффективности применения других препаратов.

Каков путь введения этого препарата?

Только подкожно.

Каковы его побочные эффекты?

Головная боль, тошнота, аллергические реакции в месте введения.

АНАКИНРА®

Каков механизм действия препарата?

Блокирует рецепторы интерлейкина-1.

Каково применение препарата?

Обычно его применяют в комбинации с метотрексатом при неэффективности лечения одним или несколькими другими средствами, модифицирующими заболевание.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Предрасположенность к инфекционным заболеваниям.
- Нейтропения, особенно при комбинированном применении с антагонистами фактора некроза опухолей α.

ПЕНИЦИЛЛАМИН И СОЛИ ЗОЛОТА

В каких случаях назначают эти препараты?

В последнее время эти препараты перестали считать средствами выбора при ревматоидном артрите. Их назначают достаточно редко, так как они менее эффективны, но более токсичны, чем современные противоревматоидные средства.

Опишите их механизм действия.

Пеницилламин, аналог аминокислоты цистеина, нарушает синтез иммуноглобулинов.

Соли золота подавляют фагоцитоз и активность лизосомальных ферментов.

Каковы возможные побочные эффекты препаратов?

Пеницилламин: нефрит, апластическая анемия.

Соли золота: дерматит, расстройства ЖКТ, апластическая анемия.

ГИДРОКСИХЛОРОХИН

Каков механизм действия препарата?

Точный механизм иммуносупрессивного действия недостаточно изучен, однако известно, что препарат может снижать активность Т-лимфоцитов, а также ингибировать синтез ДНК и РНК.

Какова роль этого препарата в лечении ревматоидного артрита?

Обычно его применяют в комплексе с НПВС или метотрексатом.

Каковы его побочные эффекты?

Сыпь, поражение сетчатки, подавление функций костного мозга.

СУЛЬФАСАЛАЗИН

Опишите механизм действия сульфасалазина.

Точный механизм действия неизвестен. Возможно, его иммуносупрессивный эффект обусловлен антагонизмом с интерлейкином-1, фактором некроза опухолей α и другими провоспалительными факторами.

Каково применение препарата при ревматоидном артрите?

В США при неэффективности НПВС применяют, в основном, метотрексат. В Европе же более распространён сульфасалазин.

Каковы его побочные эффекты?

Аллергические реакции в виде сыпи, лихорадки, синдрома Стивенса–Джонсона, гепатит и подавление функций костного мозга.

АЦЕТАМИНОФЕН (ПАРАЦЕТАМОЛ)

Что такое парацетамол?

Это наиболее часто назначаемое и продаваемое без рецепта жаропонижающее и болеутоляющее средство.

Каков механизм действия парацетамола?

Этот препарат действует, ингибируя циклооксигеназу и, соответственно, синтез простагландинов в ЦНС. Действие парацетамола на циклооксигеназу периферических тканей незначительно, что обусловливает слабое противовоспалительное действие.

Каковы основные показания к применению парацетамола?

Лихорадка, боли слабой и умеренной интенсивности.

Каковы специфические показания к применению этого препарата?

Парацетамол более предпочтителен, чем НПВС, у пациентов с язвенной болезнью или гемофилией. Парацетамол также назначают детям при вирусных инфекциях, так как аспирин[♦] повышает риск возникновения синдрома Рея.

Как парацетамол влияет на функции тромбоцитов?

Парацетамол не оказывает действия ни на функции тромбоцитов, ни на свёртывающую систему крови.

Можно ли назначать этот препарат больным подагрой, принимающим пробенецид[℗]?

Да. В отличие от аспирина[♦], парацетамол не ингибирует действие урикозурических средств (к которым относится пробенецид[℗]).

Как метаболизируется парацетамол?

Он метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P450.

Какое важное побочное действие оказывает этот препарат?

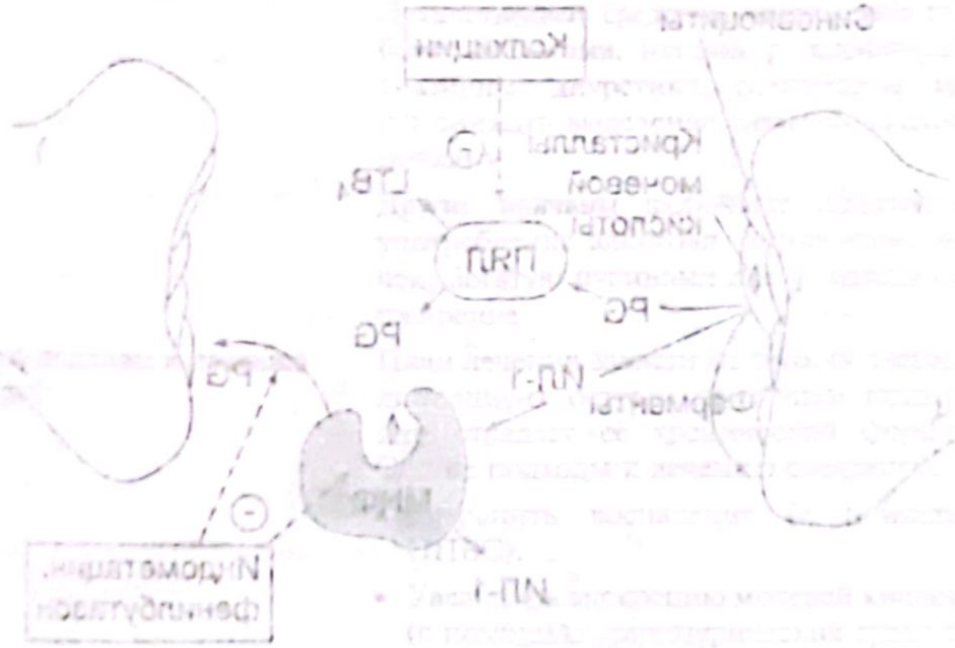
У него мало нежелательных свойств, за исключением гепатотоксичности, проявляющейся при приёме препарата в больших дозах.

Почему парацетамол оказывает токсическое действие на печень?

Токсические дозы парацетамола истощают запасы глутатиона в печени. В норме это соединение связывает и инактивирует опасные метаболиты парацетамола, такие как N-ацетил-р-бензохинон. При нехватке глутатиона этот метаболит связывается с белками гепатоцитов и вызывает их некроз.

Какой препарат применяют для уменьшения побочных эффектов парацетамола?

Обычно назначают N-ацетилцистеин. В его структуре, как и в структуре глутатиона, имеется сульфгидрильная группа, благодаря чему он действует аналогично. Таким образом, N-ацетилцистеин может временно заменить глутатион, связывая токсичные метаболиты парацетамола.



36 Средства, применяемые при подагре

Что такое подагра?

Подагра — это наследственное обменное заболевание, характеризующееся повышенной концентрацией мочевой кислоты в крови (гиперурикемией). Подагра проявляется приступами артрита и образованием уратных камней, что обусловлено накоплением натриевой соли мочевой кислоты в полостях суставов, хрящах и почках (рис. 36-1).

Каков основной клинический признак и симптом подагры?

Характерным начальным проявлением подагры служит внезапная боль в одном из суставов, чаще всего в плюснефаланговом суставе большого пальца.

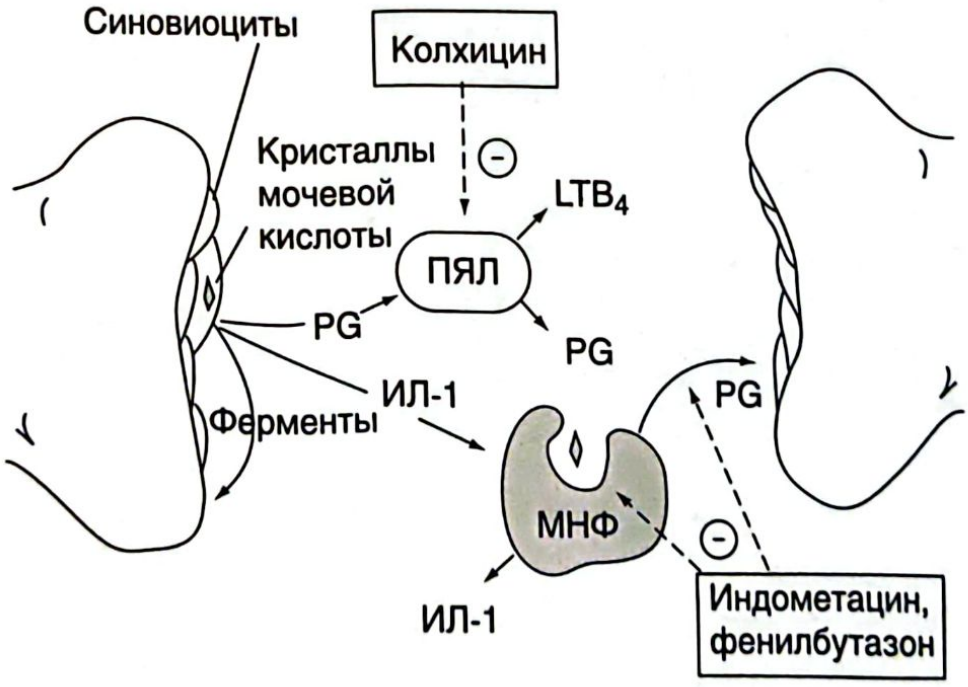


Рис. 36-1. Патогенез подагры. Синовиоциты фагоцитируют кристаллы мочевой кислоты, после чего выделяют медиаторы воспаления. Это вызывает аттракцию и активацию полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и мононуклеарных фагоцитов (МНФ, или макрофаги). Лекарственные средства предотвращают фагоцитоз кристаллов и высвобождение медиаторов воспаления ПЯЛ и МНФ. PG – простагландины; ИЛ-1 – интерлейкин-1; LTB_4 – лейкотриен B_4. (Материал использован с разрешения авторов – Katzung B.G. *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th ed. – Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998. – P. 596.)

У кого наиболее распространена подагра?

У мужчин. Её начало обычно приходится на возраст старше 40 лет.

Что такое мочевая кислота?

Мочевая кислота — это конечный продукт метаболизма пуриновых оснований. Она выводится в основном через почки (рис. 36-2).

Дайте определение гиперурикемии.

Под **гиперурикемией** понимают повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови выше 7 мг/дл. Обратите внимание, что гиперурикемия не всегда связана с подагрой, но всегда предшествует ей.

Каковы основные причины гиперурикемии?

Идиопатическая энзимопатия ферментов, участвующих в метаболизме пуринов — причина 90% случаев подагры (эту форму называют первичной подагрой).

Состояния, связанные с быстрым образованием и разрушением клеток — миелопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования, особенно требующие лучевой или химиотерапии (эту форму называют вторичной подагрой).

Лекарственные средства, являющиеся слабыми кислотами, например, клофибрат®, тиазидные диуретики, салицилаты, могут снижать выделение мочевой кислоты почками.

Другие причины включают избыточное употребление алкоголя, заболевания почек, богатую пуринами диету, голодание, ожирение.

Каковы подходы к лечению подагры?

План лечения зависит от того, подвержен ли пациент острым приступам подагры или страдает её хронической формой. Общие подходы к лечению следующие.

- Устранить воспаление (с помощью НПВС).
- Увеличить экскрецию мочевой кислоты (с помощью урикозурических средств).
- Снизить активность образования пуринов (с помощью аллопуринола).

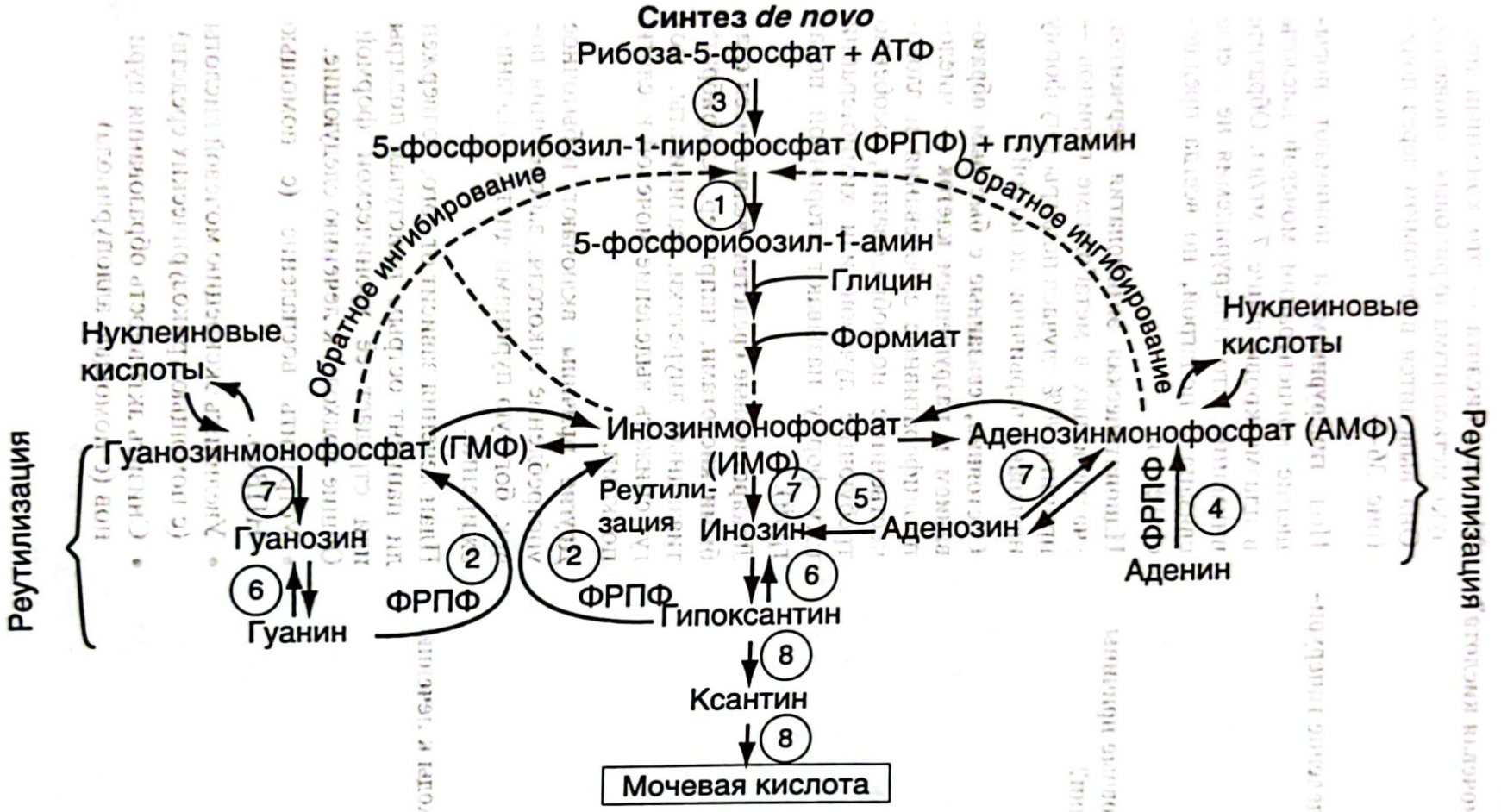


Рис. 36-2. Схема метаболизма пуринов: 1 — амидофосфорибозилтрансфераза; 2 — гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза; 3 — фосфорибозилфосфатсинтетаза; 4 — аденинфосфорибозилтрансфераза; 5 — аденозиндезаминаза; 6 — пурин-нуклеозидфосфорилаза; 7 — 5'-нуклеотидаза; 8 — ксантиноксидаза. (Материал использован с разрешения авторов — Kelley W.N., Wyngaarden J.B. Clynical syndromes associated with hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency. In Stanbury J.B. et al [eds]. Metabolic Basis of Inherited Desease. New York: McGraw-Hill, 1982. — P. 1115.)

ОСТРЫЕ ПРИСТУПЫ ПОДАГРЫ

Какие лекарственные средства используют для купирования острых приступов подагры?

- Индометацин.
- Фенилбутазон.
- Колхицин.

Аспирин* — распространённое НПВС. Можно ли применять его для лечения подагры?

Нет! Поскольку аспирин* относится к салицилатам, он затрудняет секрецию мочевой кислоты в просвет почечных канальцев и поэтому противопоказан при подагре.

ИНДОМЕТАЦИН

Каково клиническое применение этого препарата?

Это препарат выбора для купирования острых приступов подагры.

Каков механизм действия препарата?

Он обратимо ингибирует циклооксигеназу. В результате снижается образование простагландинов и тромбоксана, которые вызывают воспаление.

Назовите главные побочные эффекты индометацина.

- Головная боль, головокружение.
- Расстройства ЖКТ.
- Нефротоксическое действие.
- Аллергические реакции.

Более подробно свойства НПВС рассмотрены в главе 35 «Противовоспалительные средства и ацетаминофен».

ФЕНИЛБУТАЗОН

К какой группе препаратов относится фенилбутазон?

Фенилбутазон, как и индометацин, относится к НПВС.

Каков механизм действия этого препарата?

Такой же, как и у индометацина.

Каково клиническое применение фенилбутазона?

Раньше фенилбутазон применяли для купирования острых приступов подагры. В настоящее время препарат применяется не очень широко ввиду серьёзных побочных эффектов.

Назовите главные побочные эффекты препарата.

- Тошнота.
- Кожные высыпания.
- Апластическая анемия и агранулоцитоз.

КОЛХИЦИН

Каков механизм действия препарата?

Колхицин уменьшает в
палительных реакций, св
ками микротрубочек и и
образом миграцию нейт
фагоцитарную активност
ние и болевые ощущени
ответственны в основном
Колхицин также уменьша
LTB_4.

Влияет ли колхицин на образование мочевой кислоты?

Нет.

Каковы способы введения препарата?

Внутрь или внутривенно.

Каково клиническое применение колхицина?

Колхицин преимуществен
для предупреждения пов
приступов подагры. Такж
ют для лечения хроническ

Каковы побочные эффекты колхицина?

- Наиболее распространён
эффект — расстройства
диарея, боли в животе).
- При остром отравлении
больших доз) может ока
токсическое действие, вы
вый понос и шок.
- При длительном приё
агранулоцитоз, алопеция
ская анемия.
- Очень редко — миопатия

Каковы относительные противопоказания к применению колхицина?

Колхицин противопоказан
заболеваниями ЖКТ, гепат
болеваниями почек.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОДАГРА

Какие существуют возможности лекарственного лечения хронической подагры?

- Колхицин (см. выше).
- Урикозурические средства
цид® и сульфинпиразон®.
- Аллопуринол.

УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Что это за препараты?

Слабые органические кисло
щие на выделение мочевой к
ками.

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Пробенецид®.
- Сульфинпиразон®.

КОЛХИЦИН

Каков механизм действия препарата?

Колхицин уменьшает активность воспалительных реакций, связываясь с белками микротрубочек и ингибируя таким образом миграцию нейтрофилов и их фагоцитарную активность. (За воспаление и болевые ощущения при подагре ответственны в основном нейтрофилы.) Колхицин также уменьшает образование LTB_4.

Влияет ли колхицин на образование мочевой кислоты?

Нет.

Каковы способы введения препарата?

Внутрь или внутривенно.

Каково клиническое применение колхицина?

Колхицин преимущественно используют для предупреждения повторных острых приступов подагры. Также его применяют для лечения хронической подагры.

Каковы побочные эффекты колхицина?

- Наиболее распространённый побочный эффект — расстройства ЖКТ (рвота, диарея, боли в животе).
- При остром отравлении (при приёме больших доз) может оказывать нефротоксическое действие, вызывать кровавый понос и шок.
- При длительном приёме возможны агранулоцитоз, алопеция и апластическая анемия.
- Очень редко — миопатия.

Каковы относительные противопоказания к применению колхицина?

Колхицин противопоказан пациентам с заболеваниями ЖКТ, гепатитом или заболеваниями почек.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОДАГРА

Какие существуют возможности лекарственного лечения хронической подагры?

- Колхицин (см. выше).
- Урикозурические средства — пробенецид® и сульфинпиразон®.
- Аллопуринол.

УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Что это за препараты?

Слабые органические кислоты, влияющие на выделение мочевой кислоты почками.

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Пробенецид®.
- Сульфинпиразон®.

Каков механизм действия этих препаратов?

Механизм действия урикозурических средств зависит от концентрации их в плазме крови.

В низких концентрациях они снижают почечную экскрецию мочевой кислоты, так как ингибируют секрецию мочевой кислоты в просвет почечных канальцев.

В терапевтических концентрациях препараты увеличивают экскрецию мочевой кислоты, так как ингибируют реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных извитых канальцах.

Важно запомнить, что урикозурические средства в низких дозах и салицилаты, например аспирин*, увеличивают концентрацию мочевой кислоты в плазме крови.

Каков способ введения препаратов?

Внутрь. Они полностью всасываются в кишечнике и действуют приблизительно 12 ч.

Каково клиническое применение этих препаратов?

Лечение хронической подагры (для предотвращения приступов) и острой гиперурикемии. Эти препараты не применяют для купирования острых приступов подагры.

Каковы побочные эффекты пробенецида*?

- В начале лечения они могут спровоцировать острый приступ подагрического артрита.
- Расстройства ЖКТ.
- Крапивница.

АЛЛОПУРИНОЛ

Что это за препарат?

Аллопуринол является изомером гипоксантина.

Что такое ксантиноксидаза?

Ксантиноксидаза — это фермент, катализирующий последнюю стадию синтеза мочевой кислоты. Он превращает гипоксантин в ксантин, а ксантин — в мочевую кислоту (см. рис. 36-2).

Опишите механизм действия аллопуринола.

Аллопуринол и его метаболит аллоксантин конкурентно ингибируют фермент ксантиноксидазу.

Каковы показания к применению аллопуринола?

- Лечение хронической подагры.
- Лечение гиперурикемии, обусловленной синдромом Леша–Найхана, заболеваний крови (истинной полицитемии, миелоидной метаплазии).

- Предупреждение образования уратных камней в почках во время химиотерапии новообразований.

Назовите основной способ введения аллопуринола.

Внутрь.

Можно ли применять аллопуринол совместно с другими средствами для лечения подагры?

Да. Так как средства, снижающие концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, могут провоцировать острые приступы подагры, колхицин часто принимают совместно с аллопуринолом или с другими урикозурическими средствами.

Каковы побочные эффекты аллопуринола?

Аллопуринол обычно хорошо переносится, но может вызывать аллергические реакции (аллергический дерматит, лихорадку) и расстройства ЖКТ (диарею, боли в животе).

Так как в первые месяцы применения аллопуринол может спровоцировать острый приступ подагры, необходимо одновременно назначать НПВС или колхицин.

Назначают ли аллопуринол, пробенецид® и сульфинпиразон® для лечения острых приступов подагры?

Нет. Эти препараты обычно используют после купирования острых приступов. Запомните, что для лечения острых приступов подагры применяют индометацин и колхицин.

37 Биологически активные вещества (аутокоиды) и их антагонисты

Что представляют собой аутокоиды?

Это слово произошло от греческих слов *autos* — «сам» и *akos* — «медицинский препарат или лекарство» — то есть это «лекарства», образующиеся в самом организме. Аутокоиды можно назвать гормонами местного действия, так как они образуются теми же тканями, на которые действуют.

Назовите два основных представителя аутокоидов в организме человека.

- Серотонин.
- Гистамин.

Несмотря на то что алкалоиды спорыньи не относятся к аутокоидам, их действие будет рассмотрено в этой главе ввиду их действия на гладкие мышцы.

Серотонин и гистамин — единственные представители аутокоидов в организме?

Нет. В организме человека присутствуют и другие вещества, например брадикинин и простагландины, которые также входят в эту группу.

СЕРОТОНИН И ЕГО АНТАГОНИСТЫ

Что такое серотонин?

Серотонин (5-гидрокситриптамин, или 5-НТ) по химическому строению относится к группе индолилалкиламинов, обнаруженных в растительных и животных тканях.

Из чего образуется серотонин?

Из аминокислоты L-триптофана.

Где в организме обнаруживают самые высокие концентрации серотонина?

Энтерохромаффинные клетки ЖКТ содержат около 90% серотонина организма, остальные 10% сконцентрированы в ЦНС.

Каков механизм действия серотонина?

Серотонин стимулирует специфические серотониновые рецепторы (5-НТ-рецепторы) цитоплазматических мембран (существует несколько типов серотониновых рецепторов).

Какой фермент ответственен за метаболизм серотонина?

Моноаминоксидаза (МАО).

Каковы физиологические эффекты серотонина?

- Синаптическая передача.
- Вазоконстрикция (за исключением сосудов скелетной мускулатуры и сердца, где серотонин вызывает вазодилатацию).
- Сокращение гладких мышц ЖКТ.
- Стимуляция болевых рецепторов.

Назовите пять агонистов серотонина

- Суматриптан — эталонный препарат группы агонистов 5-HT_1-рецепторов.
- Наратриптан.
- Элетриптан.
- Алмотриптан.
- Золмитриптан.

Для чего применяют эти препараты?

Для купирования приступов мигрени. Для профилактики болей их не применяют.

Каковы пути введения препаратов?

Суматриптан можно вводить внутривенно, принимать внутрь или в виде назального спрея. Остальные препараты принимают только внутрь.

Каковы побочные эффекты этих препаратов?

- Спазм коронарных артерий, инфаркт миокарда и аритмии — необходимо помнить об этих эффектах, хотя они, к счастью, возникают редко.
- Часто пациенты испытывают парестезии, усталость, сонливость.

Когда не следует принимать суматриптан?

Пациентам, принимающим ингибиторы МАО, не стоит принимать суматриптан, так как он потенцирует действие этих лекарственных средств. Кроме того, следует избегать применения препарата у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и артериальной гипертензией в анамнезе.

Назовите два антагониста серотонина и опишите их клиническое применение.

- Ондансетрон — лечение тошноты и рвоты, связанных с хирургическими операциями и химиотерапией опухолей.
- Ципрогептадин — лечение аллергических ринитов и иногда гипермоторики ЖКТ при карциноидных опухолях.

Являются ли данные препараты селективными антагонистами серотониновых рецепторов?

Нет. Они блокируют не только 5-НТ-рецепторы, но и гистаминовые H_1-рецепторы и α-адренорецепторы. Это объясняет множественное действие этих препаратов.

Каковы побочные эффекты препаратов?

Ондансетрон вызывает диарею и головную боль, ципрогептадин — седативный эффект и головокружение.

ГИСТАМИН И ЕГО АНТАГОНИСТЫ

Каков механизм действия гистамина?

Гистамин образуется из аминокислоты гистидина и действует за счёт стимуляции гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов, расположенных на поверхности клеточных мембран. Гистаминовые H_1- и H_2-рецепторы имеют различную локализацию и опосредуют неодинаковые физиологические реакции.

Где обнаруживают гистамин в организме человека?

В гранулах тучных клеток и базофилов. Особенно много гистамина содержится в коже, ЖКТ и лёгких.

Какова физиологическая роль гистамина?

Высвобождаясь из гранул тучных клеток и базофилов, гистамин:

- вызывает бронхоспазм (H_1-рецепторы);
- сокращает гладкие мышцы ЖКТ (H_1-рецепторы);
- стимулирует окончания чувствительных нервов, что вызывает боль и кожный зуд (H_1-рецепторы);
- снижает артериальное давление (H_1- и H_2-рецепторы);
- стимулирует секрецию соляной кислоты (H_2-рецепторы);
- увеличивает проницаемость капилляров кожи (H_1-рецепторы).

Каково клиническое применение гистамина?

Сам по себе гистамин не имеет клинического применения. Однако антагонисты гистамина играют важную роль в лечении некоторых заболеваний.

Назовите некоторые блокаторы H_1-рецепторов первого поколения и опишите их клиническое применение.

Дифенгидрамин — аллергические реакции, болезнь движения, бессонница.
Гидроксизин — аллергические реакции.
Прометазин — укачивание.
Клемастин — аллергические реакции.
Хлорфенирамин — аллергические реакции.
Подобных препаратов много, но вышеперечисленные наиболее распространены.

Селективно ли действие блокаторов H_1-рецепторов?

Нет. Наряду с гистаминовыми рецепторами они блокируют М-холинорецепторы, α-адренорецепторы и серотониновые рецепторы

Назовите четыре блокатора гистаминовых H_1-рецепторов второго поколения.

- Фексофенадин.
- Лоратадин.
- Цетиризин.
- Дезлоратадин.

Каковы основные преимущества препаратов второго поколения перед препаратами первого поколения?

Такие препараты гораздо менее жирорастворимы и поэтому проявляют слабое седативное действие. Они также более селективно действуют в отношении H_1-рецепторов, чем препараты первого поколения.

Каково применение этих препаратов?

Они более эффективны для лечения сезонных аллергических ринитов.

Каковы побочные эффекты блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов?

Известно, что препараты первого поколения вызывают седативный эффект, сухость во рту и задержку мочевыделения (блокада холинорецепторов). Они также могут вызывать ортостатическую гипотензию (блокада α-адренорецепторов).

Препараты второго поколения вызывают меньше побочных эффектов, однако тоже могут оказывать седативное действие (при применении больших доз).

Назовите несколько блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов.

Циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин.

Подробно свойства этих препаратов обсуждаются в главе 38 «Средства, применяемые при заболеваниях пищеварительной системы».

АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

Что это такое?

Алкалоиды спорыньи — это группа веществ, продуцируемых грибом *Claviceps purpurea*.

Каков механизм их действия?

Алкалоиды спорыньи взаимодействуют с адренорецепторами, 5-НТ-рецепторами и дофаминовыми рецепторами.

Каковы их физиологические эффекты?

- Сужение мелких кровеносных сосудов.
- Стимуляция мускулатуры матки.

Приведите примеры алкалоидов спорыньи.

- Бромокриптин.
- Эрготамин.

Каково клиническое применение этих препаратов?

При приступах мигрени эрготамин посредством действия на серотониновые рецепторы уменьшает пульсацию мозговых сосудов.

При гиперпролактинемии — бромокриптин.

Каковы побочные эффекты этих препаратов?

Длительное сужение сосудов может вызвать гангрену (для лечения вызванной эрготамином вазоконстрикции можно использовать нитропруссид натрия).

Диарея, тошнота, рвота.

Нежелательные сокращения матки.

Психозы.

Какова классическая трехмерная форма этих предметов?

Каковы подобные эффекты этих предметов?

При описании электроприборов для кухни обратите внимание на встроенные элементы. Электрическое сжатие сосудов может выработать тенденцию (для легкой выемной конструкции можно использовать инструменты натяга).

Дырки, толщина, работа

Нежелательные сокращения мяги.

Пеленг.

Раздел VIII Пищеварительная система

38 Средства, применяемые при заболеваниях пищеварительной системы

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ПРОЧИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОВЫШЕНИЕМ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ

Какие заболевания ЖКТ обусловлены повышением секреции пепсина и соляной кислоты?

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патологические состояния, сопровождающиеся гиперсекрецией (например, синдром Золлингера–Эллисона).

Каков патогенез язвенной болезни?

Факторы, играющие важную роль в патогенезе заболевания, следующие.

- Активность секреции желудком кислоты и пепсина.
- Снижение резистентности слизистой оболочки к действию кислоты.
- Инфицирование *Helicobacter pylori*.

Каковы возможности лекарственного воздействия на язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки?

Антацидные средства — химически нейтрализуют соляную кислоту желудка.

Блокаторы H_2-рецепторов — снижают секрецию соляной кислоты.

Гастропротекторные средства — защищают поверхность слизистой оболочки.

Противомикробные средства — для эрадикации *H. Pylori*. Согласно современным рекомендациям, лечение должно включать комплекс из трёх препаратов: висмута, метронидазола и тетрациклинов.

АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Что такое антациды?

В качестве антацидов применяют слабые основания, которые вступают с соляной кислотой в химическую реакцию нейтрализации, в результате которой образуются соответствующие соль и вода. При этом повышается pH содержимого желудка.

Назовите активные вещества, входящие в состав антацидных средств.

Кальция карбонат.

Алюминия гидроксид[P].

Магния гидроксид (магнезия[A])[D].

Перечислите главные побочные эффекты антацидов.

Побочные эффекты кальция карбоната включают нефролитиаз и уплотнение каловых масс.

Реакция алюминия гидроксида[P] с соляной кислотой приводит к образованию алюминия хлорида, который нерастворим и вызывает запор.

Магния гидроксид[A,D] образует соли магния, плохо всасывающиеся в кишечнике, и вызывает диарею.

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_2-РЕЦЕПТОРОВ

Какие факторы увеличивают секрецию соляной кислоты?

Основные вещества, повышающие секрецию соляной кислоты, — гистамин, ацетилхолин и гастрин.

Каков биохимический механизм действия этих трёх факторов?

Конечным этапом действия этих веществ является активация H^+, K^+-АТФазы (протонового насоса) (рис. 38-1).

Насколько эффективно блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов уменьшают секрецию соляной кислоты?

Блокаторы H_2-рецепторов при однократном введении способны снижать базальную секрецию соляной кислоты более чем на 90%.

Есть ли у препаратов этой группы дополнительные фармакологические свойства?

Препараты эффективны не только при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, но и при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Назовите три препарата из группы блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов.

- Циметидин — прототипное средство группы.
- Ранитидин.
- Фамотидин.

Каковы пути введения этих препаратов?

Внутрь или внутривенно.

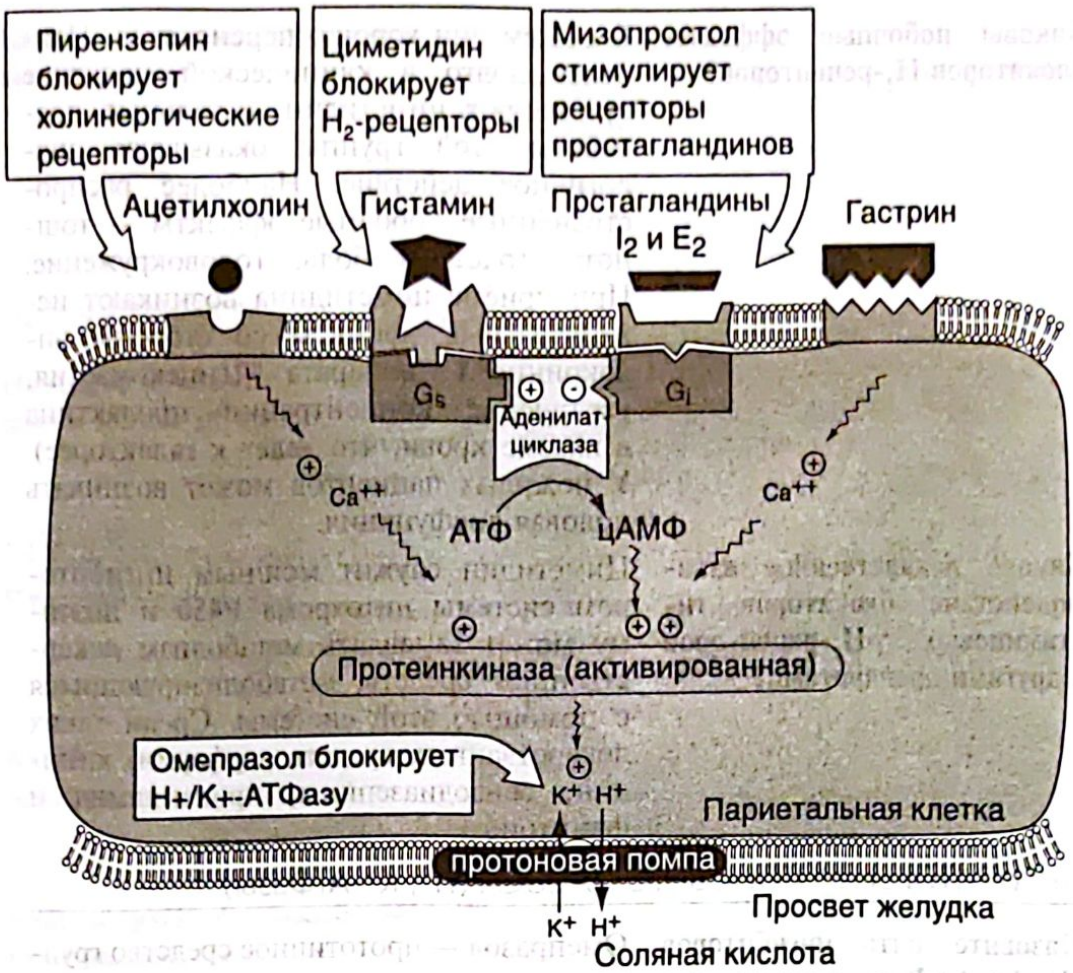


Рис. 38-1. Влияние ацетилхолина, гистамина, простагландинов I_2 и E_2, гастрина на секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка. G_s и G_i — мембранные белки, опосредующие стимулирующее или угнетающее действие рецепторов, сопряжённых с аденилатциклазой. [Материал использован с разрешения авторов Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. — 3rd ed. — Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — P. 325.]

Каковы побочные эффекты блокаторов H_2-рецепторов?

В общем они хорошо переносятся. Наиболее долго в клинической практике применяют циметидин, остальные препараты этой группы оказывают аналогичное действие. Наиболее распространённые побочные эффекты — тошнота, головная боль, головокружение. При приёме циметидина возникают нежелательные эффекты со стороны эндокринного аппарата (гинекомастия, увеличение концентрации пролактина в плазме крови, что ведёт к галакторее). У пожилых пациентов может возникать половая дисфункция.

Каково лекарственное взаимодействие блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов с другими препаратами?

Циметидин служит мощным ингибитором системы цитохрома P450 и поэтому может замедлять метаболизм лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью этой системы. Среди таких лекарственных средств варфарин, хинидин, бензодиазепины, прокаинамид и фенитоин.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОГО НАСОСА (H^+, K^+-АТФазы)

Назовите пять ингибиторов H^+, K^+-АТФазы (протонового насоса).

Омепразол — прототипное средство группы.

Лансопразол.

Рабепразол.

Пантопразол.

Эзомепразол.

Объясните механизм действия этих препаратов.

Эти препараты активируются в кислой среде и необратимо ингибируют H^+, K^+-АТФазу париетальных клеток желудка (см. рис. 38-1).

При каких заболеваниях эффективны препараты этой группы?

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, множественной эндокринной неоплазии, при состояниях, сопровождающихся гиперсекрецией (синдром Золлингера–Эллисона). Кроме того, эти препараты используют в комплексе с противомикробными средствами для эрадикации *H. Pylori*.

Насколько эффективны эти препараты?

При однократном введении суточной дозы они способны уменьшить секрецию соляной кислоты на 100%.

Каковы пути введения препаратов?

Внутрь или внутривенно.

Каковы их возможные побочные эффекты?

В большинстве случаев эти препараты хорошо переносятся, но могут вызывать тошноту и диарею. В исследованиях на животных (не на людях) было показано, что при длительном введении высоких доз омепразола может развиваться карциноидный рак желудка.

ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Назовите препараты, относящиеся к этой группе.

- Сукралфат.
- Препараты висмута.
- Мизопростол.

Сукралфат

Что такое сукралфат?

Сукралфат — это сульфатированный дисахарид, применяемый для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Каков основной механизм действия препарата?

Полимеризация и селективное связывание с некротизированными тканями язвы, где полимер действует как барьер для кислоты, пепсина и жёлчи.

Каковы другие возможные механизмы действия?

Возможно, сукралфат непосредственно абсорбирует соли жёлчных кислот и стимулирует синтез эндогенных простагландинов.

Можно ли применять сукралфат в комплексе с блокаторами H_2-рецепторов или с ингибиторами H^+,K^+-АТФазы?

Нет. Для того чтобы активировать сукралфат, необходима кислая среда, поэтому его нельзя назначать совместно с блокаторами H_2-рецепторов или ингибиторами H^+/K^+-АТФазы.

Препараты висмута

Каков механизм действия висмута?

Как и сукралфат, соединения висмута избирательно связываются с язвенной поверхностью, покрывают её и защищают от действия кислоты и пепсина.

Каковы другие фармакологические свойства соединений висмута?

Соединения висмута обладают также антимикробным действием в отношении *H. pylori*. При комбинированном применении с антимикробными средствами (метронидазолом и тетрациклином) излечение достигается в 98% случаев.

Мизопростол

Каков механизм действия мизопростола?

Мизопростол — аналог простагландина E_2, который снижает секрецию соляной кислоты и стимулирует образование слизи и бикарбоната.

Каковы показания к применению мизопростола?

В современной клинической практике препарат редко используют из-за побочного действия и низкой эффективности. Раньше препарат использовали для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе вызванной длительным приёмом НПВС.

Каковы главные побочные эффекты препарата?

- Диарея — у 30% пациентов, принимающих этот препарат.
- Нежелательные сокращения матки, противопоказан при беременности.
- Обострения воспалительных заболеваний кишечника.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА (ГАСТРОКИНЕТИКИ)

Какие заболевания лечат препаратами из группы гастрокинетиков?

Рефлюкс-эзофагит и атонию желудка.

Назовите препарат этой группы.

Метоклопрамид.

Метоклопрамид

На какие рецепторы действует метоклопрамид?

Метоклопрамид блокирует дофаминовые D_2-рецепторы и серотониновые 5-HT_3-рецепторы гладких мышц желудка, что приводит к ускорению эвакуации содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Помимо атонии желудка, при каких ещё состояниях применяют метоклопрамид?

Препарат эффективен для устранения тошноты и рвоты, вызванной химиотерапевтическими средствами.

Какие побочные эффекты наблюдают при использовании этого препарата?

Наиболее важные — экстрапирамидные нарушения (паркинсонизм и поздняя дискинезия).

Диарея.

Сонливость.

ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Назовите основные группы противорвотных средств и приведите примеры препаратов каждой из них.

Антигистаминные средства (блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов) — **дифенгидрамин.**

Фенотиазины — **прохлорперазин.**

Марихуана — **дронабинол[R].**

Блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов — **ондансетрон.**

Глюкокортикоиды — **дексаметазон.**

Бензамиды — **метоклопрамид.**

Каковы показания к применению этих препаратов?

Любые состояния, вызывающие умеренную и сильную рвоту, такие как химиотерапия или инфекции ЖКТ. Действие каждого препарата этой группы было подробно описано в других главах.

Можно ли использовать данные препараты совместно?

Да. Например, глюкокортикоиды можно применять в комплексе с ондансетроном для достижения более сильного противорвотного эффекта.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

На какие две основные группы делят воспалительные заболевания кишечника?

Неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона.

Каковы возможности лекарственного воздействия на эти заболевания?

Сульфасалазин, противомикробные средства (метронидазол, ципрофлоксацин), глюкокортикоиды. Иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, метотрексат и циклоспорин, и иммуномодуляторы, такие как инфликсимаб.

Глюкокортикоиды и противомикробные средства, а также иммунодепрессанты были подробно описаны в предыдущих главах, но частично их свойства приведены в этом разделе, чтобы сформировать более полное представление об их действии.

Сульфасалазин

Каков механизм действия препарата?

Сульфасалазин подавляет действие медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей α. Точный механизм действия сульфасалазина до сих является предметом исследований.

При каких заболеваниях используют препарат?

Он гораздо более эффективен при неспецифическом язвенном колите, чем при болезни Крона, так как при этой болезни поражается тонкая кишка, где сульфасалазин неактивен.

Каковы побочные эффекты препарата?

Диарея, тошнота, рвота.

Каковы противопоказания к применению сульфасалазина?

Так как сульфасалазин имеет сульфаниламидный компонент, его не следует применять пациентам с аллергией на сульфаниламиды.

Инфликсимаб

Что представляет собой препарат?

Это моноклональные антитела к фактору некроза опухолей α, одному из важнейших медиаторов воспаления при болезни Крона.

Каково применение препарата?

Для лечения воспалительных заболеваний кишечника, особенно умеренно и сильно выраженных симптомов болезни Крона. Он также эффективен для закрытия свищей и для лечения обострений болезни Крона. Также используют для лечения ревматоидного артрита.

Каковы побочные эффекты препарата?

Респираторные инфекции и гипотензия. Так как инфликсимаб вводят внутривенно, то могут наблюдаться такие немедленные реакции, как лихорадка, озноб и крапивница. К инфликсимабу образуются антитела.

АНТИДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА

Назовите два препарата, наиболее широко применяемых при диарее.

Лоперамид (имодиум®).

Дифеноксилат (ломотил®)[Р].

Каков механизм действия этих препаратов?

Лоперамид и дифеноксилат[Р] — производные агониста опиоидных рецепторов меперидина[Р]. Препараты стмулируют опиоидные μ-рецепторы кишечника, что приводит к угнетению его моторной функции. Эти препараты очень мало или вообще не влияют на ЦНС. (Более подробно свойства опиатов описаны в главе 19 «Опиоидные анальгетики и их антагонисты».)

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Какова классификация слабительных средств?

Слабительные средства обычно классифицируют по механизму действия: средства, стимулирующие перистальтику кишечника, осмотические слабительные, средства, увеличивающие объём кишечного содержимого, и средства, размягчающие каловые массы.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКУ КИШЕЧНИКА

Приведите примеры этой группы препаратов.

Касторовое масло[▲].

Препараты сенны.

Фенолфталеин.

Бисакодил.

Каковы побочные эффекты средств, стимулирующих перистальтику кишечника?

Длительная стимуляция толстой кишки может привести к развитию хронической атонии кишечника и необходимости постоянно принимать слабительные средства.

СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ОБЪЁМ КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

Назовите некоторые препараты этой группы.

В эту группу входят вещества, не растворяющиеся в процессе пищеварения.

Гидрофильные коллоиды (трудноперевариваемые вещества, входящие в состав фруктов и овощей).

Агар[℞].

Метилцеллюлоза[℞].

Отруби.

Каков механизм действия этих препаратов?

Они не всасываются в кишечнике, благодаря чему задерживают воду и увеличивают объём кишечного содержимого. Это приводит к расширению кишечника и стимуляции перистальтики.

ОСМОТИЧЕСКИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ

Назовите два препарата этой группы.

Солевые слабительные (магния цитрат и магния гидроксид).

Неусвояемые сахара, такие как лактулоза и сорбитол.

Каков механизм действия препаратов?

Они повышают осмотическое давление в просвете кишечника и уменьшают всасывание воды, что приводит к стимуляции моторики кишечника.

СРЕДСТВА, РАЗМЯГЧАЮЩИЕ КАЛОВЫЕ МАССЫ

Каков механизм действия препаратов?

Препараты этой группы эмульгируют кишечное содержимое, тем самым размягчают его и облегчают его пассаж.

Назовите некоторые препараты этой группы.

Примером могут служить вазелин и докузат натрия®.

Раздел IX Иммунная система

39 Противоопухолевые средства

Дайте определение понятию «новообразование».

Словом **«новообразование»** обозначают сообщество ненормально быстро размножающихся клеток. Доброкачественная опухоль не прорастает в окружающие ткани. Злокачественная опухоль обладает инвазивным ростом и может метастазировать в любые органы. Злокачественные опухоли обычно ведут к смертельному исходу.

Назовите пять стадий клеточного цикла.

- G_1 — синтез компонентов, необходимых для репликации ДНК.
- S — репликация ДНК.
- G_2 — рост и удвоение компонентов цитоплазмы.
- M — митоз.
- G_0 — фаза покоя.

Что такое средства, специфичные к стадиям клеточного цикла?

Специфичность к стадиям клеточного цикла значит, что лекарственное средство действует преимущественно на интенсивно делящиеся клетки или клетки, проходящие цикл от G_1 до M (рис. 39-1). К таким средствам относятся следующие.

- Антиметаболиты.
- Ингибиторы митоза.
- Блеомицин.
- Этопозид.
- Глюкокортикоиды.

Что такое средства, неспецифичные к стадиям клеточного цикла?

Такие средства действуют как на клетки, претерпевающие клеточный цикл, так и на клетки в стадии покоя (G_0). Они более токсичны, но более эффективны при медленно растущих новообразованиях. К таким средствам относятся алкилирующие соединения, цисплатин, нитрозомочевина* и антибиотики.

Рис. 39-1. Противоопухолевые средства, специфичные к стадиям клеточного цикла. В процентах приблизительно указано, какую часть клеточного цикла (по времени) проводит в каждой стадии типичная опухолевая клетка. Длительность G_1-фазы может существенно варьировать.

Какие существуют методы лечения рака помимо химиотерапии?

Хирургическое лечение, иммунотерапия, лучевая терапия — часто эти методы применяют, чтобы уменьшить массу опухоли перед химиотерапией.

Перечислите шесть групп противоопухолевых средств и приведите примеры препаратов каждой групп.

- **Алкилирующие соединения** — мехлорэтамин®, циклофосфамид, мелфалан, ломустин, стрептозоцин®, цисплатин, бусульфан, дакарбазин, прокарбазин.

Перечислите шесть групп противоопухолевых средств и приведите примеры препаратов каждой групп.

- **Антибиотики** — дактиномицин, доксорубицин, даунорубицин, блеомицин.
- **Антиметаболиты** — метотрексат, меркаптопурин, цитарабин, фторурацил, гидроксикарбамид.
- **Гормоны и гормоноподобные соединения** — флутамид, тамоксифен, леупролид[Р], глюкокортикоиды.
- **Ингибиторы митоза** — винбластин, винкристин, этопозид, паклитаксел (рис. 39-2).
- **Моноклональные антитела** — ритуксимаб, трастузумаб, гемтузумаб[Р].

Как развивается резистентность к противоопухолевым средствам?

Опухолевые клетки могут защищать себя различными способами:

- увеличением интенсивности репарации ДНК;
- модификацией ферментов-мишеней;
- инактивацией лекарственного препарата;
- пониженным захватом препарата;
- переключением на альтернативные пути метаболизма.

Можно ли использовать противоопухолевые средства в комбинации друг с другом?

Да. При многих опухолевых заболеваниях в план лечения включают сразу несколько лекарственных средств.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Что представляют собой алкилирующие соединения?

Эти препараты неспецифичны к стадиям клеточного цикла. Они переносят алкильную группу обычно к N^7-остатку гуанина в одной или обеих нитях ДНК. Это предотвращает репликацию ДНК в опухолевых клетках. Все алкилирующие соединения канцерогенны и могут вызывать вторичный рак.

Назовите два основных класса алкилирующих соединений.

Нитроиприты: мехлорэтамин[Р], циклофосфамид, инфосфамид[Р], мелфалан, хлорамбуцил.

Производные нитрозомочевины: кармустин, ломустин, стрептозоцин[®].

Рис. 39-2. Противоопухолевые средства и локализация их действия (материал адаптирован и использован с разрешения авторов Stanbury J. et al. Metabolic Basis of Inherited Disease. – 4th ed. – New York: McGraw-Hill, 1989. – Fig. 27-45).

НИТРОИПРИТЫ

Мехлорэтамин[Р]

Каков механизм его действия? Мехлорэтамин[Р] алкилирует N^7 остатки гуанина в ДНК. Это в свою очередь приводит к перекрёстному связыванию остатков гуанина, нить ДНК рвётся, происходят мутации с нарушением считывания генетического кода.

Каково применение этого препарата? Раньше препарат применялся для лечения болезни Ходжкина в комбинации с онкоцином*, винкристином, прокарбазином и преднизоном. Сейчас практически вытеснен циклофосфамидом и мелфаланом и другими, более безопасными средствами.

Как развивается резистентность к этому препарату? Снижается проницаемость клеточной мембраны для лекарственного препарата или активизируется репарация ДНК.

Каков путь введения? Только внутривенно.

Есть ли у препарата побочные эффекты? Да. Мощное подавление функций костного мозга, сильная тошнота и рвота, слёзотечение. Выход препарата из кровяного русла в ткани может привести к тяжёлым последствиям, поэтому необходима немедленная инфильтрация тканей тиосульфатом натрия[Р], который инактивирует препарат.

Циклофосфамид, ифосфамид[Р]

Каков механизм действия препаратов? Циклофосфамид и ифосфамид[Р] активируются системой цитохрома P450. Метаболиты этих препаратов, называемые фосфамидными ипритами, образуют связи между цепями ДНК и РНК.

Каково клиническое применение циклофосфамида? Лечение рака яичников и молочной железы, лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, всех видов лейкозов. Его также применяют как иммунодепрессант при трансплантации органов.

Каково применение ифосфамида[Р]? Для лечения рака и саркомы яичка.

Каков предпочтительный способ введения препаратов? Внутрь для обоих препаратов, но возможно внутривенное введение.

Оба препарата имеют похожие токсические эффекты. Какие?

- Геморрагический цистит; эффект может быть уменьшен введением месны (натрия-2-меркаптоэтана сульфонат).

Оба препарата имеют похожие токсические эффекты. Какие?

- Эффекты со стороны ЖКТ (тошнота и рвота).
- Подавление функций костного мозга.
- Нейротоксичность при совместном применении.
- Тяжёлая алопеция.
- Подавление функций половых желёз.

Мелфалан

Объясните механизм действия мелфалана. Это производное нитроиприта и фенилаланина, которое вызывает перекрёстное связывание молекул ДНК и РНК.

Назовите показания к применению мелфалана. Для лечения множественной миеломы в комплексе с другими препаратами.

Каковы побочные эффекты препарата? Подавление функций костного мозга, лейкопения и тромбоцитопения. Может вызывать инфильтрацию дыхательных путей и фиброз.

Хлорамбуцил

Что представляет собой препарат? Это нитроиприт, который имеет механизм действия и побочные эффекты такие же, как и у мелфалана.

Назовите показания к применению. Препарат используют для лечения хронического лимфолейкоза. Его также можно применять для лечения фолликулярной лимфомы.

Каковы его побочные эффекты? Умеренное подавление функций костного мозга. Расстройства ЖКТ.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОЗОМОЧЕВИНЫ

Ломустин и кармустин

Каков механизм действия препаратов? Ломустин и кармустин алкилируют ДНК, что приводит к разрыву цепей и угнетению синтеза белков.

Какова растворимость этих веществ? Ломустин и кармустин — жирорастворимые молекулы, что частично обусловливает их действие на ЦНС.

Каковы показания к применению препаратов? Лечение опухолей головного мозга.

Назовите побочные эффекты препаратов.

- Оба препарата вызывают отсроченное подавление функций костного мозга (обычно через 4 нед после начала использования препарата).
- Расстройства ЖКТ.

Назовите побочные эффекты препаратов.

- Покраснение кожи и конъюнктивы.
- Высокие дозы препаратов могут вызывать фиброз лёгких и почечную недостаточность.

Стрептозоцин

Опишите механизм действия препарата.

Стрептозоцин — алкилирующее соединение. Ингибирует синтез ДНК путём перекрёстного связывания двух спиралей ДНК.

Каковы показания к применению препарата?

Лечение карциномы островковых клеток поджелудочной железы и злокачественных карциноидных опухолей. Его вводят внутривенно.

Назовите побочные эффекты.

Эффекты со стороны ЖКТ (тошнота и рвота) и почечная недостаточность.

ДРУГИЕ АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цисплатин

Каков механизм действия препарата?

Цисплатин — это координационный комплекс платины, как и **карбоплатин** и **оксалиплатин**. Они связываются с нуклеофильными участками ДНК и формируют внутри- и межцепочечные связи. В результате угнетаются репликация и транскрипция ДНК.

Каково применение препарата?

Лечение карцином яичка, яичников, мочевого пузыря, лёгких. Его используют в комплексе с другими препаратами.

Каковы пути введения цисплантина, карбоплантина и оксалиплатина?

Как правило, их вводят внутривенно, но возможно внутрибрюшинное введение для лечения рака яичников.

Каковы побочные эффекты препаратов?

Нефротоксичность — наиважнейший побочный эффект. Его проявление можно уменьшить массированной водной нагрузкой с применением маннитола. Парестезии.

Тяжёлая рвота.

Карбоплатин

Каково клиническое применение препарата?

Рак яичников.

Есть ли у препарата побочные эффекты?

Да. Угнетение функций костного мозга и анемия. Препарат, в отличие от цисплатина, не столь нефро-, нейро- и ототоксичен.

Оксалиплатин

Каковы показания к применению препарата?	Рак толстой кишки.
Каковы его побочные эффекты?	Анафилаксия, лейкопения, тошнота и рвота.

Бусульфан

Опишите механизм действия бусульфана.	Этот препарат образует перекрёстные связи между цепями ДНК.
Назовите показание к применению препарата.	Бусульфан эффективен для лечения хронического миелоцитарного лейкоза.
Каковы побочные эффекты препарата?	Фиброз лёгких, гиперпигментация. Угнетение функций костного мозга.

Дакарбазин

Опишите механизм действия дакарбазина.	Этот препарат активируется в печени и ингибирует синтез ДНК и РНК путём образования токсичных метилкарбоновых ионов.
Каково клиническое применение препарата?	Лечение лимфомы Ходжкина и меланомы в комбинации с адриамицином[R], блеомицином и винбластином.
Каков путь введения препарата?	Внутривенно.
Назовите главные побочные эффекты препарата.	Эффекты со стороны ЖКТ (тошнота и рвота), гепатотоксичность и угнетение функций костного мозга.

Темозоломид

Что представляет собой препарат?	Аналог дакарбазина.
Каково применение препарата?	Темозоломид, главным образом, используют для лечения мультиформной глиобластомы.
Каков механизм действия препарата?	Такой же, как у дакарбазина.
Каков путь введения препарата?	Внутрь.
Каковы его побочные эффекты?	Тошнота и рвота.

Прокарбазин

Каков механизм действия препарата?	Прокарбазин образует перекись водорода, что в свою очередь приводит к образованию свободных радикалов, которые повреждают цепи ДНК. Он также ингибирует синтез РНК.

Каковы показания к применению? Лечение болезни Ходжкина в комбинации с мехлорэтамином[®], винкристином (онкоцином[®]) и преднизоном.

Есть ли особые указания для лиц, принимающих прокарбазин? Да. Так как прокарбазин умеренно ингибирует МАО, пациентам следует избегать приёма в пищу продуктов с высоким содержанием тирамина (некоторые сорта сыра). Также он может вызвать дисульфирамподобную реакцию при приёме алкоголя.

Перечислите побочные эффекты препарата. Миелосупрессия и раздражение ЖКТ. Как и большинство алкилирующих средств, прокарбазин обладает лейкемогенным и тератогенным действием. Могут наблюдаться поведенческие нарушения, такие как галлюцинации.

АНТИБИОТИКИ

Каково происхождение противоопухолевых антибиотиков? Их синтезируют различные штаммы почвенных грибов *Streptomyces*.

Дактиномицин

Каков механизм действия препарата? Дактиномицин взаимодействует с двойной спиралью ДНК и образует комплекс «дактиномицин–ДНК», что приводит к ингибированию ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Этот препарат может также вызывать разрыв одной из цепей ДНК.

Каково применение дактиномицина? В комбинации с винкристином — для лечения опухоли Вильмса и рабдомиосаркомы у детей. В комплексе с метотрексатом используют для лечения хориокарциномы. Опухоль Юинга и саркома Капоши также чувствительны к препарату.

Каков способ введения препарата? Внутривенно. Выход за пределы кровеносного русла может иметь тяжёлые последствия.

Как развивается резистентность к этому препарату? За счёт усиления выведения лекарственного препарата из клетки.

Перечислите побочные эффекты препарата. Угнетение функций костного мозга и расстройства ЖКТ обычно ограничивают дозу препарата. На фоне лучевой терапии могут развиваться поражения кожи.

Доксорубицин и даунорубицин

Каков механизм действия этих препаратов?

Это антрациклиновые антибиотики, чья противоопухолевая активность может быть обусловлена несколькими механизмами: связью с прилежащими друг к другу азотистыми основаниями (по ходу сахаро-фосфатного остова ДНК); разрушением клеточной мембраны; индукцией образования радикалов кислорода, вызывающих однонитевые разрывы спирали ДНК.

Каково клиническое применение препарата?

Доксорубицин используют для лечения острых лейкозов, множественной миеломы и рака молочной железы, эндометрия, яичников, щитовидной железы, лёгких.

Даунорубицин применяют для лечения острых лейкозов (миело- и лимфобластного).

Каков путь введения этих препаратов?

Оба препарата необходимо вводить внутривенно, так как они инактивируются в желудке. Выход препаратов за пределы кровеносного русла может привести к серьёзному повреждению тканей.

Опишите фармакокинетику этих препаратов.

Они распределяются почти во всех тканях, за исключением ЦНС. Оба препарата практически полностью метаболизируются в печени и выделяются преимущественно с жёлчью.

Как развивается резистентность к этим препаратам?

Активацией выведения из клетки.

Вызывают ли препараты побочные эффекты?

Да. Необратимая кардиотоксичность — это самый важный эффект. Он может быть результатом образования свободных радикалов кислорода. Эти препараты могут также вызвать угнетение функций костного мозга, алопецию, расстройства ЖКТ, стоматит. Пациенты могут также жаловаться на алый цвет мочи.

Что представляют собой идарубицин, эпрубицин и валрубицин?

Это современные структурные аналоги природных антрациклиновых антибиотиков — даунорубицина и доксорубицина.

Для чего применяют эти препараты?

Идарубицин используют в основном для лечения острых лейкозов, в то время как эпрубицин применяют для лечения солидных опухолей, например рака молочной железы. Валрубицин используют для лечения рака мочевого пузыря.

Какие преимущества применения этих препаратов?

У них наблюдается меньшая кардиотоксичность, чем у других, более ранних антибиотиков.

Блеомицин

Каков механизм действия препарата?

Блеомицин взаимодействует с Fe^{2+} и формирует комплекс, который реагирует с кислородом и образует свободные радикалы, вызывающие расщепление и фрагментацию ДНК.

Каковы показания к применению препарата?

Блеомицин входит в схему лечения рака яичка. Его обычно используют в комплексе с винбластином, этопозидом или цисплатином. Компонент одной из схем лечения болезни Ходжкина.

Каковы пути введения блеомицина?

Внутримышечно, внутривенно, подкожно, в полости тела.

Опишите побочные эффекты блеомицина.

- Токсичность по отношению к ткани лёгких.
- Лихорадка и озноб.
- Повреждения кожи и слизистых оболочек: язвы, гиперпигментация, эритема.
- Реакции гиперчувствительности (анафилаксия).

Препарат отличается от других противоопухолевых средств тем, что мало угнетает функции костного мозга.

Митомицин

Опишите механизм действия препарата.

Митомицин в процессе метаболизма становится алкилирующим веществом, которое ингибирует синтез ДНК.

Каково применение препарата?

Рак шейки матки, лёгкого, мочевого пузыря и толстой кишки.

Каковы побочные эффекты препарата?

Расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, потеря аппетита) и острое угнетение функций костного мозга.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Какие группы выделяют среди антиметаболитов?

Производные фолиевой кислоты (метотрексат), производные пурина (меркаптопурин, тиогуанин, флударабин, кладрибин) и производные пиримидина (цитарабин, фторурацил, капецитабин, гемцитабин).

Метотрексат

Каков механизм действия препарата?

Метотрексат выступает в качестве антагониста фолиевой кислоты, блокирует превращение дигидрофолата в тетрагидрофолат благодаря ингибированию действия дигидрофолатредуктазы. Это приводит к снижению синтеза тимидилата, аминокислот и пуриновых нуклеотидов, которые образуют ДНК и РНК.

Каково клиническое применение препарата?

Метотрексат используют для лечения следующих состояний.

Хориокарцинома, рак тканей головы и шеи.

Рак лёгких.

Острый лимфоцитарный лейкоз.

Неходжкинские лимфомы.

Рак молочной железы.

Метотрексат имеет множество других показаний к применению, например псориаз и ревматоидный артрит.

Как развивается резистентность к метотрексату?

Сниженное всасывание препарата. Увеличивается активность модифицированных форм дигидрофолатредуктазы.

Каковы пути введения метотрексата и где он метаболизируется?

Внутримышечно, внутривенно, внутрь, интратекально. Метотрексат метаболизируется в печени.

Каковы побочные эффекты метотрексата?

- Угнетение функций костного мозга, стоматит, эритема, аллергические реакции.
- Геморрагический энтерит.
- Нейротоксичность (судороги, энцефалопатия).

Гепатотоксичность.

- Нефротоксичность при приёме больших доз.
- Защелачивание мочи и гидратация помогают снизить токсичность препарата.

Для чего применяют лейковорин[•]?

Токсичное воздействие на нормальные клетки можно свести к минимуму, назначив лейковорин[•] (кальция фолинат), который избирательно абсорбируется нормальными клетками, но не опухолевыми. Лейковорин[•] помогает обойти метаболический путь, заблокированный метотрексатом (рис. 39-3).

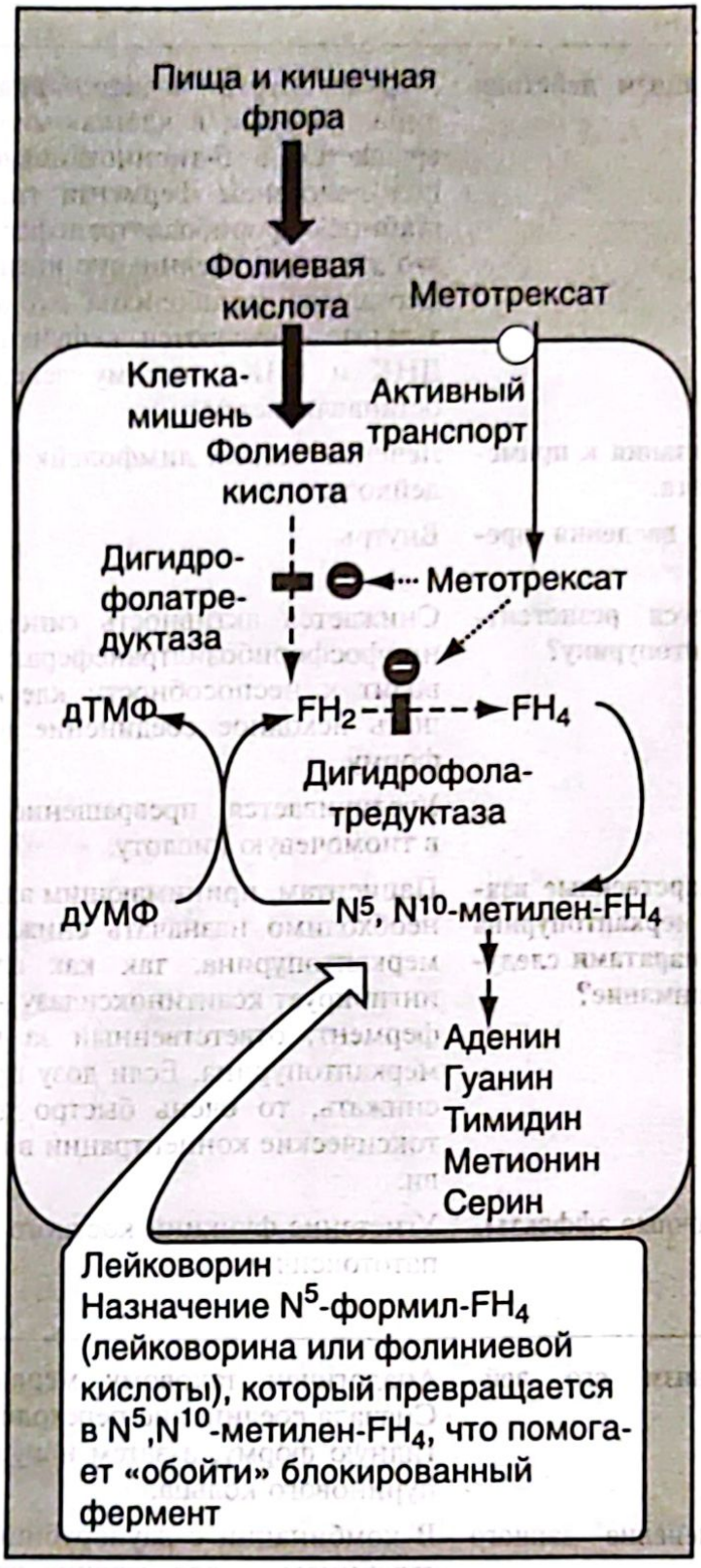


Рис. 39-3. *Механизм действия метотрексата и последствие введения лейковорина.* FH_2 – *дигидрофолат;* FH_4 – *тетрагидрофолат;* дТМФ – *дезокситимидинмонофосфат;* дУМФ – *дезоксиуридинмонофосфат.* [Материал использован с разрешения авторов Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 458.]

Меркаптопурин

Опишите механизм действия препарата.	Меркаптопурин является аналогом пурина, который в клетках-мишенях превращается в 6-тиоинозиновую кислоту под действием фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. Затем это активное соединение ингибирует ряд ферментов метаболизма пуринов. В результате образуются нефункциональные ДНК и РНК, поэтому деление клетки останавливается.
Назовите показания к применению препарата.	Лечение острых лимфолейкоза и миелолейкоза.
Каков способ введения препарата?	Внутрь.
Как развивается резистентность к меркаптопурину?	Снижается активность гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, что приводит к неспособности клетки превращать исходное соединение в активную форму. Увеличивается превращение препарата в тиомочевую кислоту.
На какие лекарственные взаимодействия меркаптопурина с другими препаратами следует обратить внимание?	Пациентам, принимающим аллопуринол, необходимо назначать сниженные дозы меркаптопурина, так как аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу — ещё один фермент, ответственный за метаболизм меркаптопурина. Если дозу препарата не снижать, то очень быстро достигаются токсические концентрации в плазме крови.
Назовите побочные эффекты.	Угнетение функций костного мозга и гепатотоксичность.

Тиогуанин

Каков механизм его действия?	Аналогичен таковому меркаптопурина. Сначала соединение переходит в нуклеотидную форму, а затем нарушает синтез пуринового кольца.
Каково применение данного препарата?	В комбинации с даунорубицином и цитарабином — для лечения острого миелолейкоза.
Каковы его побочные эффекты?	Такие же, как и у меркаптопурина.

Кладрибин

Каков механизм его действия?

После превращения в кладрибинтрифосфат он присоединяется к 3'-концу нити ДНК и нарушает элонгацию цепи. Препарат также служит мощным ингибитором рибонуклеотидредуктазы.

Каковы показания к применению препарата?

Препарат выбора для лечения лейкоза ворсистых клеток, лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом.

Каковы его побочные эффекты?

Угнетение функций костного мозга, периферическая нейропатия и лихорадка.

Флударабин

Каков механизм действия препарата?

Флударабин, как и кладрибин, — пролекарство, которое становится цитотоксичным после превращения в активную нуклеотидную форму. Присоединяясь к ДНК, он эффективно угнетает элонгацию цепи. Этот препарат также ингибирует ДНК-полимеразу, праймазу и лигазу, а также функционирование РНК.

Каковы пути введения препарата?

Внутривенно. При приёме внутрь препарат очень токсичен.

Назовите показания к применению флударабина.

Лимфома Ходжкина и ранние стадии лимфом.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Угнетение функций костного мозга.
- Расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, диарея).
- Возможны неврологические нарушения.

Цитарабин

Каков механизм действия препарата?

Цитарабин — производное пиримидина, он проникает в клетки и активируется путём фосфорилирования. Его трифосфатная форма нарушает синтез ДНК, блокируя элонгацию цепи.

Каковы показания к применению препарата?

Применение цитарабина ограничено лечением острого миелолейкоза.

Каков способ его введения?

Внутривенно.

Опишите побочные эффекты препарата.

Угнетение функций костного мозга.

Стоматит.

Расстройства ЖКТ.

Фторурацил

Каков механизм действия препарата? Как и цитарабин, фторурацил является аналогом пиримидина. Он проникает в клетки и превращается в 5-фтордезоксиуридинмонофосфат, который затем ингибирует фермент тимидилатсинтетазу. Из-за нехватки тиминовых нуклеотидов нарушается синтез ДНК. 5-Фтордезоксиуридинмонофосфат ингибирует также синтез РНК. Одновременно с фторурацилом назначают лейковорин*, так как он увеличивает степень взаимодействия фторурацила с тимидилатсинтетазой и поэтому усиливает противоопухолевое действие препарата.

Назовите показания к применению препарата. Лечение рака молочной железы и органов ЖКТ (желудка, поджелудочной железы, толстой кишки).

Применяют местно для лечения кератоза и базальноклеточной карциномы.

Каков путь введения препарата? Из-за его токсического действия на ЖКТ фторурацил вводят внутривенно.

Назовите его побочные эффекты. Угнетение функций костного мозга, стоматит, изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и ротовой полости. Иногда после длительного приёма развивается эритематозная десквамация эпителия ладоней и стоп. Этот эффект известен как «ладонно-подошвенный синдром».

Гемцитабин

Что представляет собой препарат? Это аналог дезоксицитидина.

Каков механизм действия препарата? Сначала препарат активируется путём трифосфорилирования, а затем встраивается в участки ДНК, в которых в норме расположены остатки цитозина. Это приводит к нарушению репликации. Препарат также ингибирует рибонуклеотидредуктазу.

Для чего применяют препарат? Преимущественно для лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы. Его также используют для лечения немелкоклеточного рака лёгкого, рака яичников, мочевого пузыря, тканей головы и шеи.

Каков путь введения препарата?	Внутривенно.
Какие побочные эффекты следует отслеживать?	Угнетение функций костного мозга. Повышенные показатели функциональных проб печени. Гемолитико-уремический синдром (редко).

Капецитабин

Каков механизм его действия?	Аналогичен таковому у фторурацила. Фактически в клетках превращается в фторурацил.
Каковы преимущества капецитабина перед фторурацилом?	Он хорошо всасывается при приёме внутрь.
Для чего используют препарат?	Метастатический рак молочной железы и рак толстой кишки.
Каковы его побочные эффекты?	Похожи на таковые фторурацила. Расстройства ЖКТ. Необходимо применять с осторожностью при почечной и печёночной недостаточности.

ГОРМОНЫ И ГОРМОНОПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ФЛУТАМИД И БИКАЛУТАМИД (СМ. ТАКЖЕ ГЛ. 31 «ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ»)

Каков механизм действия этих препаратов?	Это нестероидные антиандрогены, которые ингибируют связывание лигандов и последующую транслокацию рецепторов андрогенов в ядро клетки.
Каковы показания к применению этих препаратов?	Эти препараты используют в комбинации с препаратами гонадолиберина, например леупролидом®, для лечения поздних стадий рака предстательной железы.
Перечислите их побочные эффекты.	Приливы, мастодиния и различные степени снижения либидо. Возможны боли в спине. Проблемы со зрением: нилутамид®. Гинекомастия. Обратимая гепатотоксичность.

ТАМОКСИФЕН

Что это за препарат?	Это нестероидный антиэстроген, конкурентный анатагонист эстрадиола (связывается с рецепторами эстрогенов).

Каково клиническое применение тамоксифена? Это препарат выбора для лечения рецептор-положительного рака молочной железы. Наиболее эффективен в постменопаузный период.

Каков путь введения препарата? Внутрь.

Каковы его побочные эффекты? Приливы, расстройства ЖКТ (тошнота и рвота) и меноррагия. При длительном применении развивается тромбоэмболическая болезнь и, возможно, повышается риск развития рака эндометрия.

Что такое торемифен? Препарат по своему действию похож на тамоксифен. Его применяют для лечения рака молочной железы. Побочные эффекты обоих препаратов схожи.

Что представляет собой ралоксифен? Как и тамоксифен и торемифен, ралоксифен действует как частичный агонист эстрогеновых рецепторов. Его используют преимущественно для предупреждения и лечения остеопороза.

Чем ралоксифен отличается от тамоксифена? **Ралоксифен** не стимулирует рост эндометрия и поэтому его действие не связано с риском возникновения рака эндометрия.

ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ

Что представляют собой ингибиторы ароматазы? Эти препараты ингибируют фермент ароматазу, который катализирует превращение андростендиона и тестостерона в эстроген.

Приведите примеры препаратов этой группы. **Форместан**[Р] — препарат II поколения.

Анастрозол и летрозол — препараты III поколения.

Эксеместан — препарат III поколения.

Анастрозол, летрозол

Каково применение этих препаратов? Это нестероидные соединения, применяемые в постменопаузном периоде на ранних стадиях рака молочной железы и на поздних стадиях рецептор-положительного рака.

Каковы их побочные эффекты? Астения, тошнота, диарея. Летрозол может вызывать боли в костях, приливы, расстройства ЖКТ.

Эксеместан

Что это за препарат? Это необратимый ингибитор ароматазы со стероидной структурой.

Каковы показания к применению этого препарата?

Поздние стадии рака молочной железы в постменопаузном периоде при неэффективности лечения тамоксифеном.

Каковы его побочные эффекты?

Тошнота, усталость и приливы.

Леупролид® и госерелин®

Опишите механизм действия этих препаратов.

Леупролид® и госерелин® — синтетические аналоги гонадолиберина и обладают пролонгированным действием. При непрерывном использовании эти препараты ингибируют высвобождение ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза. Следовательно, нарушается синтез андрогенов и эстрогенов.

Каковы показания к применению этих препаратов?

Лечение рака предстательной железы и эндометриоза.

Каковы пути их введения?

Леупролид® вводят подкожно, в то время как госелерин® обычно вводят внутримышечно.

Есть ли у них побочные эффекты?

Да. Приливы и импотенция.

Глюкокортикоиды

Приведите примеры глюкокортикоидов, используемых в качестве противоопухолевых средств.

Преднизон.

Гидрокортизон.

Каковы показания к применению этих препаратов?

Лечение лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом, острого лимфолейкоза и миеломы.

Перечислите их побочные эффекты.

- Повышенный риск развития инфекционных заболеваний.
- Гипергликемия.
- Остеопороз.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Более подробно свойства этих препаратов описаны в гл. 32 «Кортикостероиды и их антагонисты».

ИНГИБИТОРЫ МИТОЗА

ВИНБЛАСТИН И ВИНКРИСТИН

Опишите механизм действия этих препаратов.

Оба препарата известны также как алкалоиды барвинка. Взаимодействуют с тубулином и препятствуют сборке микротрубочек. Это нарушает образование веретена деления и задерживает клетку в метафазе.

Каковы показания к их применению?

Винбластин — компонент схемы лечения болезни Ходжкина, саркомы Капоши и рака яичка (в комбинации с блеомицином и цисплатином). **Винкристин** — компонент одной из схем лечения лимфомы Ходжкина, а также входит в комплекс лечения лимфолейкозов у детей, опухоли Вильмса, хориокарциномы и саркомы Юинга.

Каков путь их введения?

Внутривенно.

Развивается ли резистентность к этим препаратам?

Да. У резистентных опухолевых клеток обычно наблюдается повышенный уровень Р-гликопротеина, мембранного транспортного белка, который выводит винбластин и винкристин из клеток.

Какие побочные эффекты наблюдаются при применении этих препаратов?

Винбластин вызывает более сильное угнетение функций костного мозга, чем винкристин.

Винкристин вызывает периферическую нейропатию, паралитическую кишечную непроходимость и арефлексию.

Оба препарата могут вызывать расстройства ЖКТ, флебиты и целлюлиты в месте введения.

ПАКЛИТАКСЕЛ/ ДОЦЕТАКСЕЛ

Каков механизм действия этих препаратов?

Оба препарата взаимодействуют с β-субъединицей тубулина, способствуя тем самым образованию микротрубочек и предотвращая их саморазборку. В результате образуются пучки дефектных микротрубочек, которые прекращают митоз.

Каковы показания к применению этих препаратов?

Пакликсател и доцетаксел используют для лечения рака яичников, лёгких и рака молочных желёз. Доцетаксел — более эффективный препарат, что обусловлено его химической структурой.

Каков путь введения препаратов?

Внутривенно.

Перечислите побочные эффекты.

- Угнетение функций костного мозга (нейтропения, тромбоцитопения): коррекция с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим).

Перечислите побочные эффекты.

- Реакции гиперчувствительности, например крапивница и диспноэ. Профилактическое введение глюкокортикоидов и блокаторов гистаминовых рецепторов может предотвратить проявление этих эффектов.
- Расстройства ЖКТ (тошнота и рвота).
- Периферические отёки: более значительные у доцетаксела.
- Периферическая нейропатия.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

ТРАСТУЗУМАБ/РИТУКСИМАБ

Каков механизм действия этих препаратов?

Трастузумаб связывает и инактивирует опухолевые клетки молочной железы, экспрессирующие эпидермальный фактор роста-2 (HER-2). **Ритуксимаб** взаимодействует с антигеном CD20, обнаруженным на лимфоцитах. CD20 играет роль в инициировании клеточного цикла и дифференцировке клеток.

Каково клиническое применение этих препаратов?

У 25–30% пациентов с раком молочной железы опухолевые клетки экспрессируют эпидермальный фактор роста-2. **Трастузумаб** специфичен именно к этим популяциям клеток.

Ритуксимаб используют для лечения ранних стадий лимфом.

Каковы их побочные эффекты?

Трастузумаб. Наиболее существенный побочный эффект — застойная сердечная недостаточность. Среди других нежелательных действий: тошнота, рвота и боли в животе.

Ритуксимаб. Аллергические реакции на введение могут привести к смертельному исходу. Профилактическое использование антигистаминных средств и бронходилататоров помогает предотвратить гипотензию, ангионевротический отёк и бронхоспазм. Иногда наблюдается нейтропения.

Назовите другие препараты моноклональных антител.

- Бевацизумаб.
- Цетуксимаб.
- Гемтузумаб^{р}.
- Алемтузумаб.

Для чего их используют?

Бевацизумаб — антитело к эндотелиальному фактору роста сосудов (VEGF); используют для лечения метастатического рака толстой кишки в комбинации с фторурацилом.

Цетуксимаб — антитело к эпидермальному фактору роста (EGF), который также используют для лечения метастатического рака толстой кишки.

Гемтузумаб^{р} — антитело к поверхностному белку CD33, экспрессируемому миелоидными клетками; используют для лечения рефрактерного миелолейкоза.

Алемтузумаб — антитело к CD52; используют для лечения лимфомы Ходжкина.

Каковы их побочные эффекты?

Бевацизумаб: диарея, артериальная гипертензия, стоматит, перфорация кишечника и инсульт — серьёзные, но редкие осложнения.

Цетуксимаб: в начале лечения могут наблюдаться гипотензия и затруднённое дыхание.

Гемтузумаб^{р}: угнетение функций костного мозга и гепатотоксичность.

Алемтузумаб: острые реакции в месте введения, истощение гемопоэтических клеток и Т-лимфоцитов.

Оппортунистические инфекции.

ДРУГИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

ГИДРОКСИКАРБАМИД

Что это за препарат?

Гидроксикарбамид — аналог мочевины, который нарушает синтез ДНК, ингибируя фермент рибонуклеотидредуктазу.

Каково его клиническое применение?

Лечение хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, серповидноклеточной анемии и меланомы.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Угнетение функций костного мозга.
- Тошнота и рвота.
- Диарея.

ЭТОПОЗИД И ТЕНИПОЗИД

Каков механизм действия этих препаратов?

Эти препараты нарушают функционирование комплекса топоизомераза II–ДНК, что приводит к двухцепочечным разрывам ДНК во время репликации.

Каковы показания к их применению?

Этопозид используется для лечения мелкоклеточного рака лёгких и рака яичка. **Тенипозид** используется как препарат второй линии для лечения острого лимфолейкоза, глиом и нейробластом.

Каковы пути введения препаратов?

Этопозид можно вводить внутривенно или принимать внутрь, **тенипозид** можно вводить только внутривенно.

Как развивается резистентность к препаратам?

Благодаря повышенному выведению лекарственного препарата или снижению экспрессии ДНК-топоизомеразы II.

Перечислите побочные эффекты препаратов.

- Тошнота и рвота.
- Алопеция.
- Дозолимитирующий токсический эффект — угнетение функций костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения).

АСПАРАГИНАЗА

К какой группе препаратов относится аспарагиназа?

Аспарагиназа — это фермент, который гидролизует аспарагин плазмы крови с образованием аспарагиновой кислоты и аммиака. Некоторым опухолевым клеткам для роста необходимы внешние источники аспарагина. Без таких источников клетки не способны синтезировать белки для репликации.

Каковы показания к её применению?

Для лечения острого лимфолейкоза у детей в комбинации с винкристином и преднизоном.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Немедленные реакции гиперчувствительности.
- Панкреатит.
- Судороги и кома.

ИМАТИНИБ

Что это за препарат?

Это селективный ингибитор тирозинкиназы, ключевого фермента внутриклеточной передачи сигнала. При отсутствии тирозинкиназы клетки не способны к пролиферации.

Для чего его используют?

Для лечения хронического миелолейкоза в стадии бластного криза и стромальных опухолей ЖКТ.

Каков путь введения препарата?	Внутрь.
Каковы побочные его эффекты?	Задержка жидкости, отёки, гепатотоксичность, тромбоцитопения или нейтропения.

ГЕФИНИТИБ

Каков механизм действия препарата?	Препарат блокирует рецепторы эпидермального фактора роста.
Каково его применение?	Немелкоклеточный рак лёгких, устойчивый к другим препаратам.
Каков путь введения препарата?	Внутрь.
Каковы его побочные эффекты?	Редко — интерстициальные болезни лёгких. Часто наблюдаются диарея, тошнота и кожные высыпания.

ИРОНОТЕКАН®/ТОПОТЕКАН

Что это за препараты?	Это производные более раннего препарата — кампотецина®.
Каков механизм их действия?	Эти препараты влияют на S-фазу клеточного цикла. Они взаимодействуют с ферментом топоизомеразой I и ингибируют его, что впоследствии приводит к нарушению репарации ДНК.
Каково их клиническое применение?	**Иронотекан®** используют для лечения рака толстой кишки в сочетании с фторурацилом. **Топотекан** раньше использовали для лечения рака яичников и мелкоклеточного рака лёгких.
Развивается ли резистентность к этим препаратам?	Да. Как и при приёме других противоопухолевых средств, могут происходить мутации центра связывания топоизомеразы I с препаратом или усиливается выведение лекарственного вещества из клетки.
Каковы пути введения и выведения препаратов?	Внутривенно. Препараты выводятся почками.
Каковы их побочные эффекты?	• Угнетение функций костного мозга, в особенности у **топотекана**. • **Иротекан®** вызывает острую отсроченную диарею.

40 Иммуномодуляторы

Из каких двух основных видов складывается иммунитет?

Из **клеточного иммунитета**, обеспечиваемого в основном Т-лимфоцитами, и **гуморального иммунитета**, обеспечиваемого В-лимфоцитами, плазмоцитами и антителами.

Что такое иммуномодуляторы?

Иммуномодуляторы — это вещества, которые либо подавляют, либо стимулируют иммунные реакции.

Назовите пять основных групп иммунодепрессантов и приведите примеры препаратов.

- Антибиотики (**циклоспорин, такролимус, сиролимус**).
- Цитотоксические средства (**азатиоприн, циклофосфамид**).
- Ингибиторы ферментов (**микофенолата мофетил**).
- Глюкокортикоиды (**преднизон**).
- Препараты моноклональных антител.

На рис. 40-1 показана локализация действия препаратов этих групп.

Приведите два примера иммуностимуляторов.

Альдеслейкин^{р}.
Интерферон.

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

АНТИБИОТИКИ

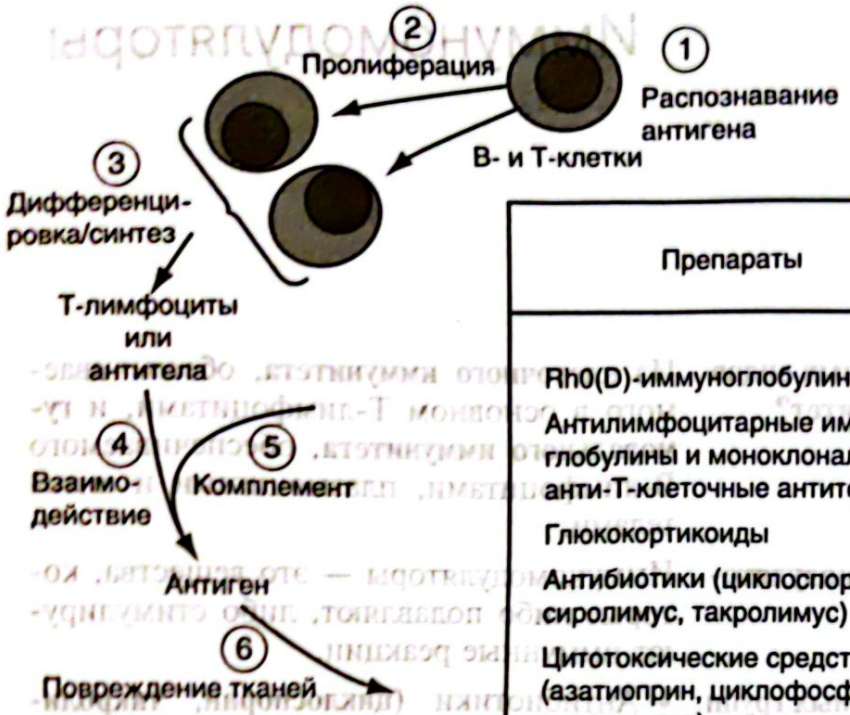
Циклоспорин

Каково происхождение этого вещества?

Это вещество было выделено из почвенных грибов.

Каков механизм действия препарата?

Он угнетает выработку интерлейкина-2 (ИЛ-2), необходимого для формирования Т-клеточного иммунитета.



Препараты	Локализация действия
Rh0(D)-иммуноглобулин	1
Антилимфоцитарные иммуноглобулины и моноклональные анти-Т-клеточные антитела	1, 2, 3
Глюкокортикоиды	2, 6
Антибиотики (циклоспорин, сиролимус, такролимус)	2, 3
Цитотоксические средства (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат)	2
Ингибиторы ферментов (микофенолат мофетил)	2

Рис. 40–1. Локализация действия иммунодепрессантов на иммунную систему (материал использован с разрешения Katzung B.G. (ed.). Basic & Clinical Pharmacology. – 9th ed. – New York: McGraw-Hill, 2004. – P. 940).

Каким образом препарат подавляет выработку ИЛ-2?

Препарат связывается с плазменным рецепторным белком циклофилином. Затем комплекс «циклофилин–циклоспорин» ингибирует белок кальцинейрин, функция которого состоит в дефосфорилировании ядерного фактора активированных Т-лейкоцитов (ЯФАТ). Это вещество является ключевым фактором в транскрипции гена ИЛ-2. При его дефиците синтез интерлейкина-2 прекращается.

Влияет ли циклоспорин на гуморальный иммунитет?

Циклоспорин избирательно подавляет только клеточный иммунитет.

Каково применение циклоспорина?

- При трансплантации паренхиматозных органов.
- Для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» при трансплантации костного мозга.
- Лечение ревматоидного артрита.
- Местно для лечения псориаза.

Как метаболизируется препарат?

С помощью системы цитохрома P450. В связи с этим препараты, которые способны индуцировать или подавлять эту систему, могут влиять на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Каковы возможные побочные эффекты препарата?

Почечная недостаточность (дозозависимая токсичность).

Необходимо отслеживать признаки поражения нервной системы (парестезии конечностей, тремор, судороги), гиперкалиемии, гипертензии. Возможны гирсутизм и гиперплазия дёсен.

Такролимус

Каков механизм действия этого препарата? Чем он похож на механизм действия циклоспорина?

Как и циклоспорин, такролимус нарушает синтез интерлейкина-2, ингибируя кальцинейрин. Но в отличие от циклоспорина, такролимус связывается с другими клеточными рецепторами (FKBP-12). Степень избирательности действия в отношении Т-клеточного иммунитета у такролимуса такая же, как у циклоспорина.

Чем такролимус отличается от циклоспорина?

Такролимус — более современное лекарственное средство и приблизительно в 100 раз эффективнее циклоспорина.

Где метаболизируется препарат?

Он интенсивно метаболизируется в печени и так же, как циклоспорин, взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Каково применение такролимуса?

При трансплантации органов. Его часто комбинируют с глюкокортикоидами.

Каковы побочные эффекты препарата?

Такие же, как у циклоспорина. Нефротоксичность — наиболее важное нежелательное свойство, которое проявляется сильнее при совместном введении с циклоспорином или другими нефротоксическими средствами. Возможны гипертензия, гиперкалиемия и сахарный диабет. Нейротоксическое действие проявляется чаще, чем при использовании циклоспорина. Однако такролимус не вызывает гирсутизма и гиперплазии дёсен.

Сиролимус

Что это за препарат?

Это антибиотик из группы макролидов, вырабатываемый почвенными плесневыми грибами. Старое название — **рапамицин**[R].

Каков механизм его действия?

Сиролимус имеет механизм действия, отличный от такового у циклоспорина или такролимуса. Он ингибирует особую протеинкиназу — mTOR (мишень для рапамицина у млекопитающих), что в свою очередь останавливает клеточный цикл и блокирует пролиферацию Т-клеток в ответ на стимуляцию интерлейкином-2.

Каковы пути введения препарата и его метаболизм?

Принимают внутрь. Пища с высоким содержанием жиров снижает всасывание препарата. Он интенсивно метаболизируется в печени системой цитохрома Р450. Поэтому некоторые препараты, например аллопуринол, угнетающие работу системы цитохрома Р450, могут повышать концентрацию сиролимуса в плазме крови.

Каковы показания к применению препарата?

В качестве дополнительного средства в комбинации с циклоспорином или такролимусом и глюкокортикоидами при трансплантации почек.

Какие побочные эффекты наблюдают при приёме сиролимуса?

Гиперлипидемия, требующая лечения. У пациентов, которые одновременно принимают сиролимус и циклоспорин, могут проявиться эффекты лекарственного взаимодействия. Сиролимус отягощает почечную недостаточность, вызванную приёмом циклоспорина, а циклоспорин усугубляет гиперлипидемию, вызванную сиролимусом. Другие побочные эффекты сиролимуса включают лейкопению, тромбоцитопению и инфекционные заболевания.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Циклофосфамид

См. также гл. 39 «Противоопухолевые средства».

Каков механизм действия препарата?

Циклофосфамид — противоопухолевое средство. Как уже упоминалось в главе 39, циклофосфамид является пролекарством, приобретающим цитотоксические свойства и алкилирующую активность под действием ферментов системы цитохрома Р450. Хотя препарат не избирателен в отношении действия на Т- и В-лимфоциты, В-клетки подвержены его влиянию в большей степени, так как процессы репарации в них протекают медленнее.

Каково его применение? Для лечения аутоиммунных заболеваний, включая гемолитические анемии, системную красную волчанку (СКВ), ревматоидный артрит и гранулематоз Вегенера. Также его назначают при трансплантации органов.

Каковы его побочные эффекты? Геморрагический цистит, алопеция, расстройства ЖКТ, бесплодие и панцитопения.

Азатиоприн

Каков механизм действия препарата? Азатиоприн также представляет собой пролекарство, которое активируется путём превращения под действием различных ферментов сначала в 6-меркаптопурин, а затем в 6-тиоинозитолмонофосфат. Эти продукты блокируют синтез пуринов *de novo*. Азатиоприн подавляет как Т-, так и В-клеточный (гуморальный) иммунитет.

Каковы показания к его применению? Азатиоприн широко применяют при трансплантации почек и для лечения аутоиммунных заболеваний (например, гемолитических анемий).

Приведите примеры лекарственных взаимодействий азатиоприна с другими лекарственными средствами. Азатиоприн метаболизируется ферментом ксантиноксидазой. Аллопуринол нарушает разрушение азатиоприна, так как ингибирует ксантиноксидазу. Следовательно, пациенты, одновременно принимающие аллопуринол и азатиоприн, подвергаются повышенному риску проявления токсических свойств этого препарата.

Каковы побочные эффекты азатиоприна?

- Угнетение функций костного мозга.
- Повышенный риск развития рака.
- Расстройства ЖКТ.

Микофенолата мофетил

Каков механизм действия препарата? Это вещество превращается в микофеноловую кислоту, которая ингибирует фермент инозинмонофосфатдегидрогеназу. Инозинмонофосфат (ИМФ) необходим для синтеза пуринов (гуанина) *de novo*.

Есть ли у этого препарата сходство с азатиоприном? Оба препарата нарушают синтез пуринов.

Каково его применение?

При трансплантации органов.

Препарат также можно комбинировать с циклоспорином и глюкокортикоидами. В последнее время этот препарат практически вытеснил азатиоприн, так как по сравнению с ним более безопасен.

Какие побочные эффекты наблюдают при приёме препарата?

Побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Лихорадку и лейкопению.

Избирательно ли действие препарата в отношении Т- и В-клеток?

Нет. Угнетение синтеза ИМФ вызывает супрессию как Т-, так и В-клеточного иммунитета.

Глюкокортикоиды

См. также гл. 32 «Кортикостероиды и их антагонисты».

Назовите препараты из группы синтетических глюкокортикоидов, обладающие системным иммунодепрессивным действием.

Преднизон.

Метилпреднизолон.

Бетаметазон.

Дексаметазон.

Каков механизм действия этих препаратов?

Глюкокортикоиды ингибируют фосфолипазу A_2. Это приводит к нарушению биосинтеза арахидоновой кислоты и, следовательно, лейкотриенов, цитокинов и простагландинов. Недавние исследования показали, что глюкокортикоиды также угнетают факторы транскрипции, необходимые для активации генов Т-клеток, и иммунные комплексы.

Каковы побочные эффекты глюкокортикоидов?

Иммуносупрессия развивается только при длительном приёме глюкокортикоидов. Это сопряжено с рядом побочных эффектов, среди которых инфекционные заболевания, изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, увеличение массы тела и др. (см. гл. 32).

Препараты моноклональных антител

Что обозначает суффикс «-маб»?

Это групповой суффикс препаратов моноклональных антител. Среди этих препаратов, применяемых в современной клинической практике, следует выделить муромонаб-CD3® и даклизумаб.

Каков механизм действия муромонаба-CD3®?

Он связывается с антигеном CD3 на поверхности тимоцитов и зрелых Т-лимфоцитов. Нефункционирующие Т-лимфоциты элиминируются из кровотока и периферических лимфоидных органов, таких как селезёнка. Это происходит из-за активации комплементзависимого лизиса клеток.

Для лечения каких заболеваний применяют муромонаб-CD3®?

Реакция отторжения трансплантата. После инъекции препарата Т-лимфоциты исчезают из кровотока в течение нескольких минут. При назначении муромонаба® временно стимулируется высвобождение цитокинов, действие которых направлено против Т-клеток. Поэтому для премедикации назначают глюкокортикоиды, что помогает избежать высвобождения цитокинов.

Каковы побочные эффекты препарата?

После первого введения может развиться синдром высвобождения цитокинов. Симптомы варьируют от умеренной лихорадки и озноба, головной боли и диареи до судорог, асептического менингита, отёка лёгких и остановки сердца. Из-за подобных побочных эффектов интерес к препарату был постепенно утрачен, а сам препарат был вытеснен более новыми препаратами моноклональных антител — даклизумабом и базиликсимабом.

Даклизумаб/базиликсимаб

Что такое даклизумаб и базиликсимаб?

Это синтетические антитела, полученные с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Они менее иммуногенны, чем муромонаб-CD3.

Опишите механизм действия этих препаратов.

Они конкурируют за связывание с α-субъединицей рецептора ИЛ-2, экспрессируемого Т-лимфоцитами. Это блокирует активацию Т-клеток.

В каких ситуациях применяют даклизумаб и базиликсимаб?

Для предотвращения острой реакции отторжения трансплантата при пересадке почки.

Каковы побочные эффекты этих препаратов?

Раздражение ЖКТ, головная боль, мышечные боли.

Антирезусный иммуноглобулин человека [антирезус $RH_0(D)$]

Что это за препарат? Это препарат человеческого IgG, содержащий антитела к поверхностному Rh(D)-антигену эритроцитов.

Каково его применение? Его используют для предотвращения эритробластоза плода. Препарат назначают Rh-отрицательным матерям при подозрении на попадание эритроцитов плода в материнский кровоток (внематочная беременность, плацентарное кровотечение, самопроизвольный аборт).

Антитимоцитарный иммуноглобулин

Что представляет собой препарат? Антитимоцитарный иммуноглобулин получают из сыворотки кроликов, иммунизированных человеческими тимоцитами. Этот иммуноглобулин связывается с Т-клетками, что приводит к нарушению их функционирования и элиминации из кровотока путём лизиса.

Каково его применение? Для лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке почки в комбинации с другими иммунодепрессантами.

Назовите побочные эффекты препарата Реакции гиперчувствительности, среди которых сывороточная болезнь и анафилаксия. Премедикация глюкокортикоидами может предотвратить развитие этих симптомов.

Также наблюдают тромбоцитопению, лейкопению и вирусные инфекции.

ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

Альдеслейкин®

Что такое альдеслейкин®? Это синтетический аналог интерлейкина-2 (ИЛ-2), получаемый с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Каков механизм действия препарата? Он стимулирует пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров.

Каково его применение? Для лечения метастатической почечноклеточной карциномы и меланомы.

Состояние каких систем необходимо контролировать при приёме альдеслейкина®? Сердечно-сосудистой системы. Приём препарата может вызвать гипотензию и снижение перфузии органов с возможным летальным исходом. Также увеличивается риск возникновения инфекций.

Интерфероны

Что представляют собой интерфероны?

Интерфероны — это одна из разновидностей цитокинов. Они способны повышать иммунореактивность, стимулируя фагоцитарную активность макрофагов и повышая цитотоксичность Т-лимфоцитов. Существуют три класса интерферонов: α, β, γ.

Каковы показания к применению интерферонов?

α-Интерферон — волосатоклеточный лейкоз, меланома, саркома Капоши, гепатит В.
β-Интерферон® — рассеянный склероз.
γ-Интерферон — повышает активность лейкоцитов у пациентов с хроническим гранулематозом.

Какие побочные эффекты наблюдают при приёме интерферонов?

Лихорадку, реакции гиперчувствительности.

Раздел X Противомикробные средства

41 Общие сведения об антибактериальных средствах

Какие четыре основных фактора определяют выбор антибактериального средства?

- **Особенности микроорганизма** — обычно определяют окраской по Граму или методом культивирования.
- **Безопасность лекарственного средства**.
- **Локализация инфекционного процесса** — например, некоторые лекарственные средства проходят через гематоэнцефалический барьер, а другие нет.
- **История болезни пациента** — аллергия и непереносимость каких-либо веществ, иммунный статус, заболевания почек и печени, период лактации.

См. также Приложение Б — Рекомендуемые противомикробные средства против отдельных возбудителей.

Назовите четыре большие группы противомикробных средств, приведите примеры препаратов каждой из групп и опишите общие механизмы действия.

- **Средства, нарушающие синтез клеточной стенки**. Примеры: пенициллины, циклосерин, цефалоспорины, ванкомицин. Эти препараты блокируют образование перекрёстных связей между цепями пептидогликана — последнюю стадию синтеза клеточной стенки у бактерий.
- **Средства, нарушающие синтез белков**. Примеры: **тетрациклины**, аминогликозиды, эритромицин, клиндамицин, хлорамфеникол. Эти препараты связываются с рибосомами бактериальной клетки.
- **Средства, нарушающие синтез ДНК**. Хинолоны и фторхинолоны блокируют синтез нуклеиновых кислот, ингибируя ДНК-гиразу. Рифампицин ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Сульфаниламиды нарушают синтез фолиевой кислоты, необходимой для построения ДНК.

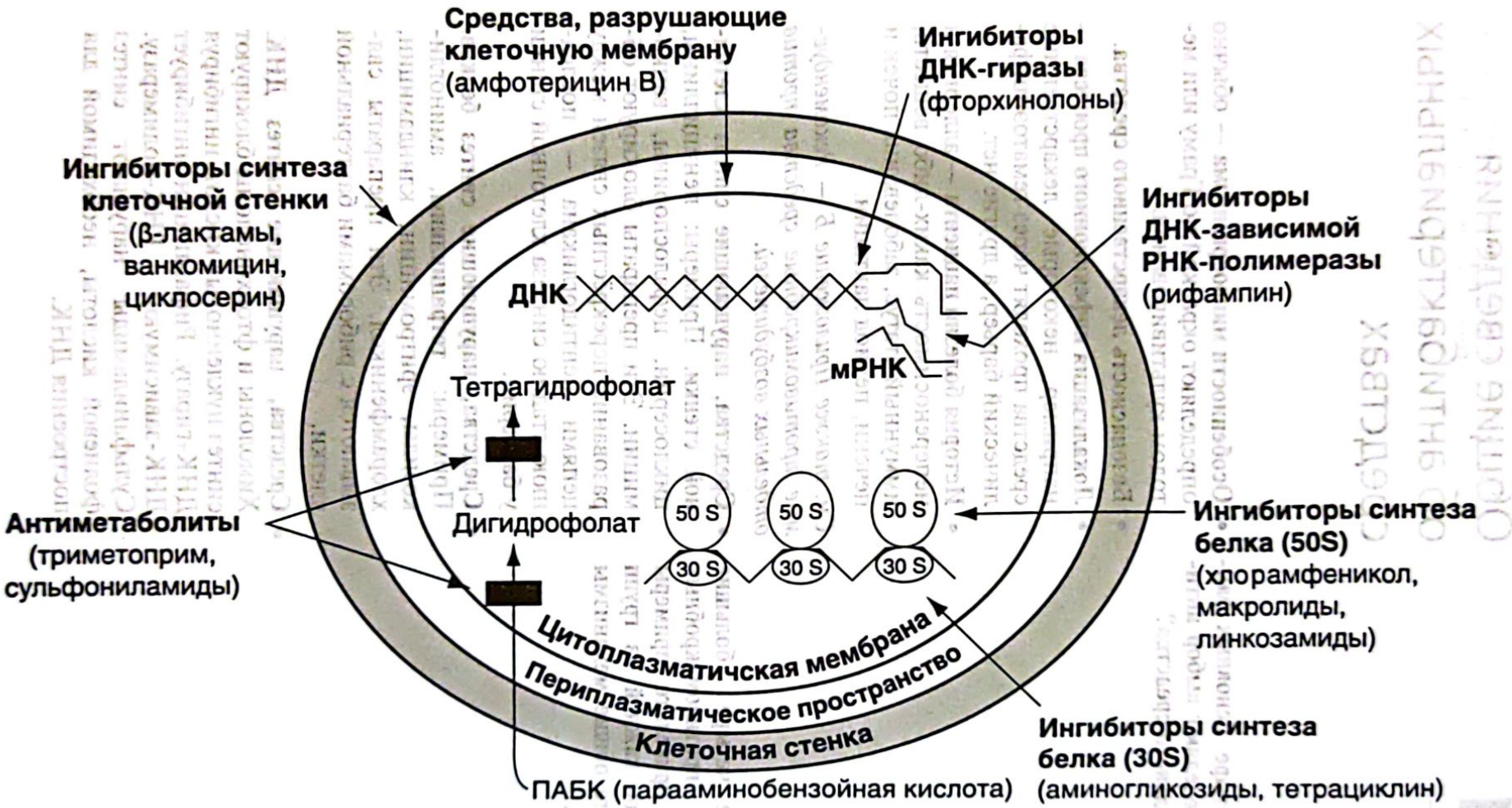


Рис. 41–1. Локализация действия различных противомикробных средств (публикуется с разрешения Gallia G., Hann C.L., Hewson W.H. *The Pharmacology Combanion*. La Jolla, C.A.: Alert & Oriented Publishing Company. – 1997. – P. 150, Fig. 5.1).

- **Средства, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны.** Полиеновые антибиотики, например амфотерицин В, связываются с компонентами клеточной стенки грибковой клетки.

См. также рис. 41-1. Каждая группа препаратов подробно описана в последующих главах.

Каково действие бактериостатических лекарственных средств?

Они нарушают деление бактериальной клетки, предоставляя иммунной системе макроорганизма возможность разрушить инфекционный агент и удалить его из организма.

Каково действие бактерицидных средств?

Бактерицидные средства непосредственно уничтожают бактериальную клетку.

Какие препараты относят к группе бактерицидных средств?

- Аминогликозиды.
- Хинолоны.
- Циклосерин.
- Ванкомицин.
- Карбапенемы.
- Пенициллины.
- Цефалоспорины.
- Триметоприм-сульфаметазол.

Какие препараты относят к группе бактериостатических средств?

- Хлорамфеникол.
- Нитрофурантоин.
- Клиндамицин.
- Тетрациклины.
- Эритромицин.
- Линкомицин.

Что понимают под термином «спектр действия антибиотиков»?

Термин «спектр действия антибиотиков» означает типы микроорганизмов, на которые действует данный препарат. Так, препараты широкого спектра действия влияют на множество микроорганизмов.

Можно ли одновременно принимать антибиотики различных групп?

Да. Иногда, например при эмпирическом лечении пневмонии, необходимо комбинировать лекарственные препараты. Однако, когда это возможно, лучше использовать монотерапию для уменьшения побочных эффектов и предупреждения развития резистентности микроорганизмов.

Что такое устойчивость, или резистентность, штаммов?

Понятие «устойчивость», или «резистентность», означает способность микроорганизма сопротивляться воздействию лекарственного средства, к которому ранее он был чувствителен.

Назовите четыре основных механизма, с помощью которых развивается устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, и приведите примеры.

- **Синтез ферментов, инактивирующих лекарственное вещество.** β-Лактамаза — фермент, разрушающий некоторые пенициллины, — яркий пример механизма развития резистентности.
- **Изменение проницаемости для лекарственного вещества.** Например, эффективность аминогликозидов и тетрациклинов определяется их способностью достигать высокой внутриклеточной концентрации. Бактериальные клетки могут адаптироваться к действию лекарственного вещества, понижая проницаемость стенки для него или увеличивая выведение антибиотика.
- **Изменение структуры мишени.** Антибиотики, например эритромицин, связываются с определёнными рецепторами внутри бактериальной клетки. Микроорганизмы иногда могут вызывать мутации генов этих рецепторов, что снижает их аффинитет к антибиотикам.
- **Переключение на альтернативные пути метаболизма.** Бактерии могут приобретать способность использовать уже готовую фолиевую кислоту, приобретая таким образом устойчивость к действию сульфаниламидов.

Что такое эмпирическое лечение?

Использование противомикробных средств до определения вида микроорганизма с целью как можно более раннего начала лечения.

В чём состоит преимущество эмпирического лечения?

Так как раннее начало лечения позволяет замедлить прогрессирование инфекционного процесса, антибиотики иногда назначают ещё до определения окраски по Граму или получения культуры микроорганизма. Для приблизительного определения необходимого в данном случае средства врач пользуется сведениями анамнеза, физического обследования и других диагностических тестов.

Что такое антимикробная профилактика?

Антимикробная профилактика — это применение противомикробных средств в целях предупреждения заболевания. Например, антибиотики используют для профилактики туберкулёза у людей, контактировавших с больным, и для подготовки к стоматологическому лечению пациентов с изменёнными сердечными клапанами.

42 Пенициллины

К какой группе антибиотиков относятся пенициллины?

Пенициллины — препараты группы β-лактамных антибиотиков, содержащих в своей структуре характерное четырёхчленное лактамное кольцо (рис. 42-1). Пенициллины обладают бактерицидным действием.

Что такое β-лактамаза?

β-Лактамаза — бактериальный фермент, который гидролизует амидные связи β-лактамного кольца. Другое название этого фермента — пенициллиназа.

Что такое пенициллинсвязывающие белки?

Это бактериальные ферменты, участвующие в синтезе клеточной стенки и поддержании морфологической структуры бактериальной клетки.

Что такое транспептидаза?

Транспептидаза — бактериальный фермент, катализирующий образование перекрёстных связей между цепями пептидогликана — последнюю стадию синтеза клеточной стенки.

Благодаря какому механизму пенициллины разрушают бактериальную клетку?

Пенициллины связываются с пенициллинсвязывающими белками и ингибируют стадию транспептидации. Это вызывает лизис бактериальной клетки.

Каков дополнительный механизм действия пенициллинов?

Пенициллины способствуют высвобождению аутолизинов — ферментов, разрушающих бактериальную клетку и участвующих в естественной перестройке клеточной стенки.

Какие виды микроорганизмов невосприимчивы к пенициллинам?

Микроорганизмы, не способные к интенсивному росту и не имеющие клеточной стенки.

Проникают ли пенициллины в ЦНС?

Как правило, проникновение пенициллинов в ЦНС затруднено. Однако при воспалении мозговых оболочек, например при менингите, пенициллины легко достигают терапевтических концентраций в ЦНС.

Рис. 42-1. Структурные особенности β-лактамных антибиотиков. [Материал публикуется с разрешения Howland R.D., Mycek M.J. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* – 3rd ed. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 354.]

Какова классификация пенициллинов?

Пенициллины — одна из важнейших и наиболее распространённых групп антибиотиков. Их классификация может быть представлена следующим образом.

- Биосинтетические пенициллины.
- Антистафилококковые пенициллины.
- Антисинегнойные пенициллины.
- Пенициллины широкого спектра действия.

БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Приведите четыре примера биосинтетических пенициллинов. Каковы способы их введения?

- **Пенициллин G**♠ (прототип) — внутрь, внутривенно и внутримышечно.
- **Пенициллин V**℘ — только внутрь.
- **Бензилпенициллина новокаиновая соль** (кристициллин AS♠℘) — только внутримышечно.
- **Бензатина бензилпенициллин**® (бициллин♠) — только внутримышечно.

Чем отличаются биосинтетические пенициллины друг от друга?

Эти препараты имеют одинаковый механизм действия и отличаются друг от друга способами введения (что зависит от кислотоустойчивости).

Каковы показания к применению биосинтетических пенициллинов?

Биосинтетические пенициллины действуют преимущественно на грамположительные микроорганизмы. Показания к применению включают инфекции, вызванные следующими возбудителями:

- стрептококками;
- менингококками;
- клостридиями;
- листериями;
- энтерококками;
- дифтерийной палочкой;
- сибиреязвенной палочкой;
- бледной спирохетой;
- другими спирохетами;
- актиномицетами;
- бактероидами (за исключением *Bacteroides fragilis*);
- анаэробными микроорганизмами (не образующими β-лактамазу).

От чего зависит всасывание биосинтетических пенициллинов?

Всасывание зависит от их кислотоустойчивости и связывания с белками.

Влияет ли приём пищи на всасывание пенициллинов?

Наличие пищи в желудке влияет на всасывание большинства пенициллинов, поэтому такие препараты (за исключением амоксициллина) следует принимать не менее чем за 1—2 ч до или после приёма пищи.

Как препараты выводятся из организма?

В основном пенициллины выводятся в неизменённом виде, так как экскретируются с мочой (с помощью клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции), хотя некоторые пенициллины, такие как нафциллин[P] и ампициллин, инактивируются в печени и выводятся вместе с жёлчью.

Что может повлиять на экскрецию пенициллинов?

Выведение пенициллинов затрудняется при одновременном приёме с пробенецидом[P], нарушающим секрецию органических кислот в просвет почечных канальцев.

Какие побочные эффекты наблюдают при приёме пенициллинов?

Реакции гиперчувствительности: анафилактический шок (редко), крапивница, сильный кожный зуд, лихорадка, внутрисуставной выпот, бронхоспазм — самые распространённые побочные эффекты.

Судороги могут развиваться у пациентов с почечной недостаточностью и у новорождённых, так как у них недоразвита анионотранспортная система.

Расстройства ЖКТ (диарея).

Гемолитическая анемия.

Нефрит.

Катионная токсичность — так как пенициллины вводят в виде солей Na и K, возможны гиперкалиемия и гипернатриемия (при введении очень больших доз).

Эти побочные эффекты характерны для всех препаратов группы?

Да! Запомните, что эти побочные эффекты характерны для всех препаратов группы пенициллинов, а не только биосинтетических. (Дополнительные или специфические свойства описаны ниже.)

АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ (УСТОЙЧИВЫЕ К ДЕЙСТВИЮ ПЕНИЦИЛЛИНАЗЫ)

Приведите несколько примеров препаратов, устойчивых к действию пенициллиназы, и укажите способы их введения.

Нафциллин℗ — внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Оксациллин — внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Каковы показания к применению пенициллинов, устойчивых к действию пенициллиназы?

У этих препаратов очень узкий спектр действия: их разрабатывали с единственной целью — воздействовать на штаммы стафилококка, продуцирующие пенициллиназу.

Что следует делать, если вы столкнулись с метициллинрезистентным золотистым стафилококком?

Немедленно назначить ванкомицин.

Каковы характерные побочные эффекты метициллина®?

Хотя все пенициллины способны вызывать интерстициальный нефрит, это более характерно для метициллина®.

Какие другие нежелательные свойства имеются у этой группы препаратов?

Нафциллин℗ и некоторые другие пенициллины могут вызывать гранулоцитопению, особенно у детей.

АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Приведите два примера препаратов из группы антисинегнойных пенициллинов.

- Пиперациллин®.
- Тикарциллин.

Мезлоциллин®, азлоциллин и карбенициллин также относятся к этой группе, но их использование в США прекращено.

Каковы способы введения пиперациллина® и тикарциллина?

Оба препарата крайне неустойчивы в кислой среде желудка, и поэтому их следует вводить внутривенно или внутримышечно.

Инактивируются ли эти препараты пенициллиназой?

Да. Поэтому их принимают совместно с ингибиторами β-лактамазы.

Каков спектр их действия?

Грамотрицательные палочки семейства *Enterobacter*, особенно род *Pseudomonas* (к которому относится синегнойная палочка).

Какой побочный эффект специфичен для тикарциллина?

Нарушение функций тромбоцитов.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

Приведите примеры пенициллинов широкого спектра действия и укажите способы их введения.

- Амоксициллин — внутрь.
- Ампициллин — внутрь, внутривенно, внутримышечно.

В отношении каких микроорганизмов эффективны ампициллин и амоксициллин?

В отношении всех тех, на которые действуют биосинтетические пенициллины, а также в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*.

Инактивируются ли препараты β-лактамазой?

Да!

Какие важные побочные эффекты связаны с применением ампициллина?

У больных мононуклеозом очень часты случаи кожной сыпи. Ампициллининдуцированный псевдомембранозный колит — ещё один частый побочный эффект.

В комбинации с какими другими препаратами используют ампициллин и амоксициллин?

С ингибиторами β-лактамазы. Эти вещества ингибируют фермент, защищая тем самым антибиотик. Сами по себе ингибиторы β-лактамазы неэффективны против бактерий.

АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Приведите два примера препаратов из группы антисинегнойных пенициллинов.

- Пиперациллин®.
- Тикарциллин.

Мезлоциллин®, азлоциллин и карбенициллин также относятся к этой группе, но их использование в США прекращено.

Каковы способы введения пиперациллина® и тикарциллина?

Оба препарата крайне неустойчивы в кислой среде желудка, и поэтому их следует вводить внутривенно или внутримышечно.

Инактивируются ли эти препараты пенициллиназой?

Да. Поэтому их принимают совместно с ингибиторами β-лактамазы.

Каков спектр их действия?

Грамотрицательные палочки семейства *Enterobacter*, особенно род *Pseudomonas* (к которому относится синегнойная палочка).

Какой побочный эффект специфичен для тикарциллина?

Нарушение функций тромбоцитов.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

Приведите примеры пенициллинов широкого спектра действия и укажите способы их введения.

- Амоксициллин — внутрь.
- Ампициллин — внутрь, внутривенно, внутримышечно.

В отношении каких микроорганизмов эффективны ампициллин и амоксициллин?

В отношении всех тех, на которые действуют биосинтетические пенициллины, а также в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella spp., Shigella spp., Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes.*

Инактивируются ли препараты β-лактамазой?

Да!

Какие важные побочные эффекты связаны с применением ампициллина?

У больных мононуклеозом очень часты случаи кожной сыпи. Ампициллининдуцированный псевдомембранозный колит — ещё один частый побочный эффект.

В комбинации с какими другими препаратами используют ампициллин и амоксициллин?

С ингибиторами β-лактамазы. Эти вещества ингибируют фермент, защищая тем самым антибиотик. Сами по себе ингибиторы β-лактамазы неэффективны против бактерий.

Приведите примеры ингибиторов β-лактамазы

- Клавулановая кислота.
- Сульбактам.
- Тазобактам[Р]

С какими препаратами комбинируют каждый из трёх ингибиторов β-лактамазы?

Клавулановую кислоту с амоксициллином (аугментином[▲]) или тикарциллином (тиментином[▲]).

Сульбактам с ампициллином (уназином[▲®]).

Тазобактам с пиперациллином (зосином[▲Р]).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ (УСТОЙЧИВОСТЬ)

Какими путями, помимо инактивации антибиотиков β-лактамазами, достигается устойчивость бактерий к пенициллинам?

- Изменением структуры пенициллинсвязывающих белков.
- Снижением проницаемости клеточной стенки, что не позволяет лекарственному веществу подействовать на свою мишень.

43 Цефалоспорины и другие средства, нарушающие синтез клеточной стенки

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Как получают цефалоспорины?

Их синтезирует грибок *Cephalosporium acremonium*.

Каков механизм действия цефалоспоринов?

Их механизм действия аналогичен таковому у пенициллинов: взаимодействуют со специфическими пенициллинсвязывающими белками;

ингибируют синтез клеточной стенки, нарушая транспептидацию — заключительный этап синтеза пептидогликана;

активируют аутолитические ферменты.

Каким действием обладают цефалоспорины?

Бактерицидным.

На какие группы делят цефалоспорины?

Различают цефалоспорины I, II, III и IV поколения. Эта классификация основана на общих характеристиках противомикробной активности (рис. 43-1).

Как изменяются характеристики цефалоспоринов от I до IV поколения?

- Снижается спектр чувствительных грамположительных микроорганизмов.
- Увеличивается спектр чувствительных грамотрицательных микроорганизмов.
- Увеличивается степень проникновения в ЦНС.
- Увеличивается устойчивость к β-лактамазам.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

В отношении каких микроорганизмов эффективны препараты I поколения?

- В отношении **грамположительных кокков**, включая пневмококки, стрептококки и стафилококки.
- В отношении некоторых **грамотрицательных палочек**, включая *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*
- Не действуют на *Bacteroides fragills*, энтерококки и метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка.

Какие препараты входят в эту группу? Укажите пути их введения.

- Цефадроксил — внутрь.
- Цефалексин — внутрь.
- Цефазолин — внутривенно.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

Назовите препараты этой группы и укажите пути их введения.

- Цефаклор — внутрь.
- Цефуроксим аксетин® — внутрь.
- Лоракарбеф® — внутрь.
- Цефпрозил®.
- Цефокситин — внутривенно.
- Цефуроксим — внутривенно.

При каких инфекциях можно применять цефалоспорины II поколения?

- Цефалоспорины II поколения эффективны при тех же инфекциях, при которых применяют цефалоспорины I поколения. Кроме того, они эффективны при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, включая *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Enterobacter spp.* Цефокситин и цефметазол® можно применять при инфекциях ЖКТ, вызванных анаэробными и аэробными (*B. fragilis*) бактериями.

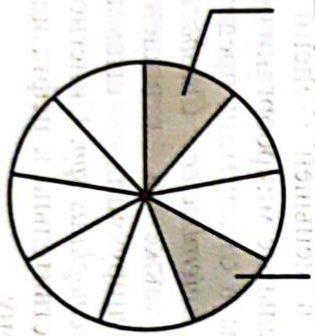
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

Какие препараты входят в эту группу? Каковы способы их введения?

- Цефоперазон — внутривенно.
- Цефотаксим — внутривенно.
- Цефтазидим — внутривенно.
- Цефтизоксим® — внутривенно.
- Цефтриаксон — внутривенно.
- Цефтибутен — внутрь.

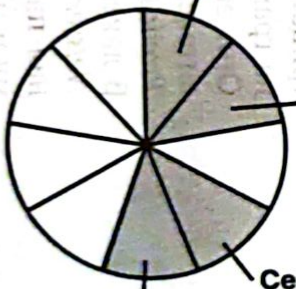
В отношении каких микроорганизмов активны цефалоспорины III поколения?

Цефалоспорины III поколения действуют преимущественно на грамотрицательные и в меньшей степени — на грамположительные микроорганизмы. Они эффективны в отношении представителей родов *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*, а также в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.* Синегнойная палочка чувствительна к цефтазидиму и цефоперазону.



Грамположительные кокки:
Staphylococcus aureus;
Staphylococcus epidermidis;
Streptococcus pneumoniae;
Streptococcus pyogenes;
анаэробные стрептококки.

Семейство *Enterobacteriaceae:*
Escherichia coli;
Klebsiella peneumoniae;
Proteus mirabilis.



Грамположительные кокки:
Streptococcus pneumoniae;
Streptococcus pyogenes;
анаэробные стрептококки.

Грамотрицательные кокки:
Neisseria gonorrhoeae.

Семейство *Enterobacteriaceae:*
Enterobacter aerogenes;
Escherichia coli;
Klebsiella peneumoniae;
Proteus mirabilis.

Другие грамотрицательные палочки:
Haemophilus influenzae.

Первое поколение

Цефазолин

Цефадроксил

Цефалексин

Цефрадин

Этот препарат, предназначенный для парентерального применения, имеет такой же спектр действия, как и другие цефалоспорины I поколения, но действует дольше. Хорошо проникает в костную ткань.

Прототип цефалоспоринов I поколения, принимаемых внутрь. Двукратный приём в сутки эффективен при фарингите.

Второе поколение

Цефаклор

Цефотетан

Цефокситин

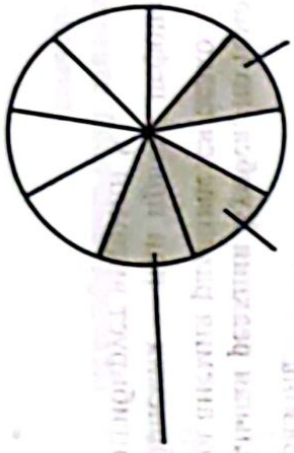
Цефуроксим

Цефуроксим аксетил

Активен в отношении анаэробных инфекций, особенно *Bacteroides fragilis.* Также используют для лечения пациентов с внутрибрюшинным сепсисом и для лечения гинекологического сепсиса, включая воспаление органов малого таза.

Прототип цефалоспоринов II поколения. Предназначен для парентерального применения, действует дольше своих аналогов. Проникает через гематоэнцефалический барьер, может быть использован для лечения бронхитов, бронхопневмонии у пожилых людей, у пациентов с иммунодефицитами.

Принимают 2 раза в сутки. Хорошо всасывается. Активен в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы.



Грамотрицательные кокки:
Neisseria gonorrhoeae.

Семейство
Enterobacteriaceae:
Enterobacter aerogenes;
Escherichia coli;
Klebsiella peneumoniae;
Proteus mirabilis.

Другие грамотрицательные палочки:
Haemophilus influenzae;
Pseudomonas aeruginosa.

Третье поколение

- Цефиксим ← Принимают 1 раз в сутки.
- *Цефоперазон*
- ***Цефотаксим*** ← Накапливается в спинномозговой жидкости.
- ***Цефтазидин*** ← Эффективен против синегнойной палочки.
- *Цефтизоксим*
- ***Цефтриаксон*** ← Имеет самый длительный период полужизни (6–8 ч) из всех цефалоспоринов, благодаря чему возможно применение 1 раз в сутки. Высокие концентрации препарата достигаются в крови и в спинномозговой жидкости. Эффективен при инфекциях мочеполовых путей, кишечных инфекциях и инфекциях, вызванных глоточной пенициллинрезистентной *Neisseria gonorrhoeae*. Препарат выводится с жёлчью, и возможно его назначение пациентам с почечной недостаточностью. Хорошо проникает в костную ткань.

Рис. 43-1. Характеристики некоторых клинически эффективных цефалоспоринов. Лекарственные препараты, которые можно принимать внутрь, выделены курсивом. Препараты с особыми свойствами выделены жирным шрифтом. [Материал использован с разрешения Mycek M.J., Gertner S.B., Perper M.M. (Harvey R.A., Champe P.C., eds). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. — 2nd ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 305.]

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ

Назовите единственный препарат из группы цефалоспоринов IV поколения, разрешённый к применению в США. Каков способ его введения?

Цефепим — только внутривенно.

Каков спектр действия цефалоспоринов IV поколения?

Он включает больше грамположительных и грамотрицательных бактерий, чем спектр действия цефалоспоринов III поколения. Эти препараты более эффективны в отношении синегнойной палочки. Препараты IV поколения более устойчивы к β-лактамазе. Однако они менее активны в отношении золотистого стафилококка, энтерококков, *B. fragilis*, *L. Monocytogenes*.

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

В отношении каких микроорганизмов цефалоспорины неэффективны?

Все цефалоспорины неактивны в отношении энтерококков, золотистого стафилококка, листерий и *Clostridium difficile* (возбудителя госпитальной инфекции).

Как выводятся цефалоспорины?

Посредством клубочковой фильтрации. Цефоперазон и цефтриаксон — исключение: они выводятся с жёлчью.

Метаболизируются ли цефалоспорины?

Большая часть препарата выводится в неизменённом виде.

Как развивается резистентность к цефалоспоринам?

По таким же механизмам, как и к пенициллинам.

Какие нежелательные свойства есть у цефалоспоринов?

Реакции гиперчувствительности (аналогично пенициллинам). Около 10% пациентов с аллергией на пенициллины перекрёстно реагируют на введение цефалоспоринов (бронхоспазм, крапивница).

Нефротоксичность.

Несовместимость с алкоголем (дисульфирамоподобная реакция) — у цефотетана® и цефоперазона.

Положительная реакция Кумбса, но гемолитическая анемия развивается редко.

Гипотромбинемия — при приёме цефоперазона (ингибирует витамин K).

ДРУГИЕ СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

МОНОБАКТАМЫ – АЗТРЕОНАМ

Опишите механизм действия монобактамов.

Монобактамы нарушают синтез клеточной стенки, связываясь с пенициллинсвязывающими белками и ингибируя синтез пептидогликана.

Опишите фармакокинетику азтреонама.

Азтреонам вводят внутривенно или внутримышечно. Выводится с мочой.

Каковы показания к применению азтреонама?

В основном лечение аэробных инфекций, вызванных грамотрицательными палочками (псевдомонадами, клебсиеллами, *Serratia spp.*).

Какие побочные эффекты наблюдают при применении азтреонама?

- Кожную сыпь.
- Повышение активности печёночных трансаминаз.
- Расстройства ЖКТ (тошноту, рвоту).

КАРБАПЕНЕМЫ

Что представляют собой карбапенемы?

Карбапенемы — синтетические β-лактамные антибиотики, напоминающие по структуре пенициллины. Но они устойчивы к β-лактамазе.

Приведите два примера препаратов этой группы.

Имипенем — прототип.

Меропенем.

Каков способ их введения?

Внутривенно.

Каков их спектр действия?

Имипенем действует бактерицидно в отношении всех грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий. Исключениями служат золотистый стафилококк, ванкомицинрезистентные энтерококки и *Clostridium difficile*.

С какими препаратами, как правило, комбинируют имипенем и почему?

Имипенем обычно комбинируют с циластатином. Имипенем инактивируется дегидропептидазой микроворсинок проксимального отдела почечных канальцев. Циластатин ингибирует этот фермент, препятствуя инактивации имипенема, что позволяет использовать препарат для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Назовите побочные эффекты имипенема.

- Судороги — при введении больших доз.
- Расстройства ЖКТ — тошнота, рвота, диарея.
- Эозинофилия и нейтропения.

ВАНКОМИЦИН

Каков механизм действия ванкомицина?

Ванкомицин связывается с остатками D-аланил-D-аланином в составе клеточной стенки и ингибирует полимеризацию пептидогликана.

Опишите спектр действия ванкомицина.

Ванкомицин имеет бактерицидное действие и эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов. Его назначают при тяжёлых инфекциях, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стаффилококка, а также при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, у пациентов с аллергией на пенициллины. Препарат также используют для лечения псевдомембранозного колита, вызываемого *C. difficile*, и для профилактики послеоперационной инфекции у пациентов с искусственными клапанами сердца, имеющих аллергию на ампициллин.

Как развивается резистентность к ванкомицину?

Преимущественно под влиянием плазмид происходят изменения проницаемости для лекарственного препарата и снижение связывания ванкомицина с рецепторными молекулами. Инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными микроорганизмами, лечат линезолидом или хинупристином^{R}/далфопристином^{R}.

Каков способ введения ванкомицина?

Внутривенно, кроме лечения псевдомембранозного колита, когда препарат вводят внутрь.

Как выводится препарат?

90% препарата выводится посредством клубочковой фильтрации.

Каковы его побочные эффекты?

- Лихорадка и озноб.
- Шок в результате быстрого введения препарата.
- Дозозависимая ототоксичность и нефротоксичность (современные препараты вызывают редко).
- «Синдром красного человека» — покраснение лица и гипотензия при быстром введении препарата или сразу после него (из-за высвобождения гистамина).

БАЦИТРАЦИН

Каков спектр действия препарата? Бацитрацин эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов.

Каков механизм действия бацитрацина®? Он ингибирует синтез клеточной стенки, блокируя перемещение субъединиц пептидогликана в синтезируемую клеточную стенку.

Каков способ его введения? Применение бацитрацина ограничено местным применением из-за его нефротоксичности при системном введении.

Есть ли у препарата нежелательные свойства? Да. Вызывает тошноту/рвоту и покраснение кожи.

ЦИКЛОСЕРИН

Каков механизм действия циклосерина? Циклосерин — структурный аналог D-аланина и поэтому нарушает включение D-аланина в пептидогликан.

Каково его применение? Циклосерин эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Также его используют для лечения туберкулёза, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, резистентными к препаратам первой линии.

Каковы его побочные эффекты? Токсическое действие вызывает тремор, судороги, спутанность сознания, головные боли, психозы.

44 Антибиотики, нарушающие синтез белка

Каким образом антибиотики нарушают синтез белков?

Связываясь с рибосомами бактерий.

Почему эти антибиотики не действуют на клетки макроорганизма?

Клетки макроорганизма (эукариотические клетки) имеют 80S рибосомы, состоящие из 60S и 40S субъединиц, в то время как бактериальные клетки имеют 70S рибосомы, состоящие из 50S и 30S субъединиц. Эти структурные различия и обеспечивают избирательность действия препарата (S — коэффициент седиментации в единицах Сведберга).

Могут ли хлорамфеникол и тетрациклин в высоких дозах действовать на клетки макроорганизма?

Да, так как рибосомы митохондрий имеют некоторое сходство с рибосомами бактериальной клетки.

Какие группы препаратов действуют на 30S субъединицу?

- Аминогликозиды.
- Тетрациклины.
- Спектиномицин.

Какие группы препаратов действуют на 50S субъединицу?

- **Хлорамфеникол.**
- Макролиды: **эритромицин, кларитромицин, азитромицин.**
- Линкозамиды: **клиндамицин.**
- **Телитромицин.**
- **Хинупристин/дальфопристин[R].**
- **Линезолид.**

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Приведите несколько примеров препаратов из группы аминогликозидов.

- Амикацин.
- Нетилмицин.
- Неомицин.
- Тобрамицин.
- Гентамицин.
- Стрептомицин.

Каков механизм действия аминогликозидов?

Аминогликозиды проникают в периплазматическое пространство бактерий через водные каналы наружной мембраны, образованные белками поринами. Оттуда лекарственное вещество попадает в клетку путём кислородзависимого транспорта. Аминогликозиды необратимо связываются с 30S субъединицей рибосом и ингибируют синтез белков, нарушая стадии инициации и транслокации (рис. 44-1). Они также индуцируют ошибки считывания кода мРНК и вызывают нестабильность полисом.

Их действие бактериостатическое?

Нет! Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие.

Опишите фармакодинамику аминогликозидов.

Аминогликозиды накапливаются во всех жидких средах организма, кроме спинномозговой жидкости. Высокие концентрации этих препаратов в корковом веществе почек и в эндолимфе внутреннего уха обусловливают нефро- и ототоксичность препаратов.

Каковы пути введения этих препаратов?

Аминогликозиды обычно вводят внутривенно, так как они плохо всасываются при приёме внутрь.

Опишите метаболизм аминогликозидов.

Эти препараты выводятся почками в неизменённом виде.

Каковы показания к применению аминогликозидов?

Аминогликозиды применяют в основном при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными энтеробактериями, такими как *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* и *Klebsiella spp.* Также они эффективны в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Аминогликозиды не действуют на анаэробные микроорганизмы, так как их проникновение в бактериальные клетки происходит кислородзависимым транспортом. Часто аминогликозиды комбинируют с β-лактамными антибиотиками, что расширяет спектр действия и увеличивает эффективность благодаря синергизму между этими двумя группами препаратов.

Как развивается резистентность к аминогликозидам?

Из-за вызванного плазмидами синтеза инактивирующих ферментов-трансфераз. Кроме того, снижается поступление лекарственных веществ в клетку, возможно изменение структуры субъединицы 30S.

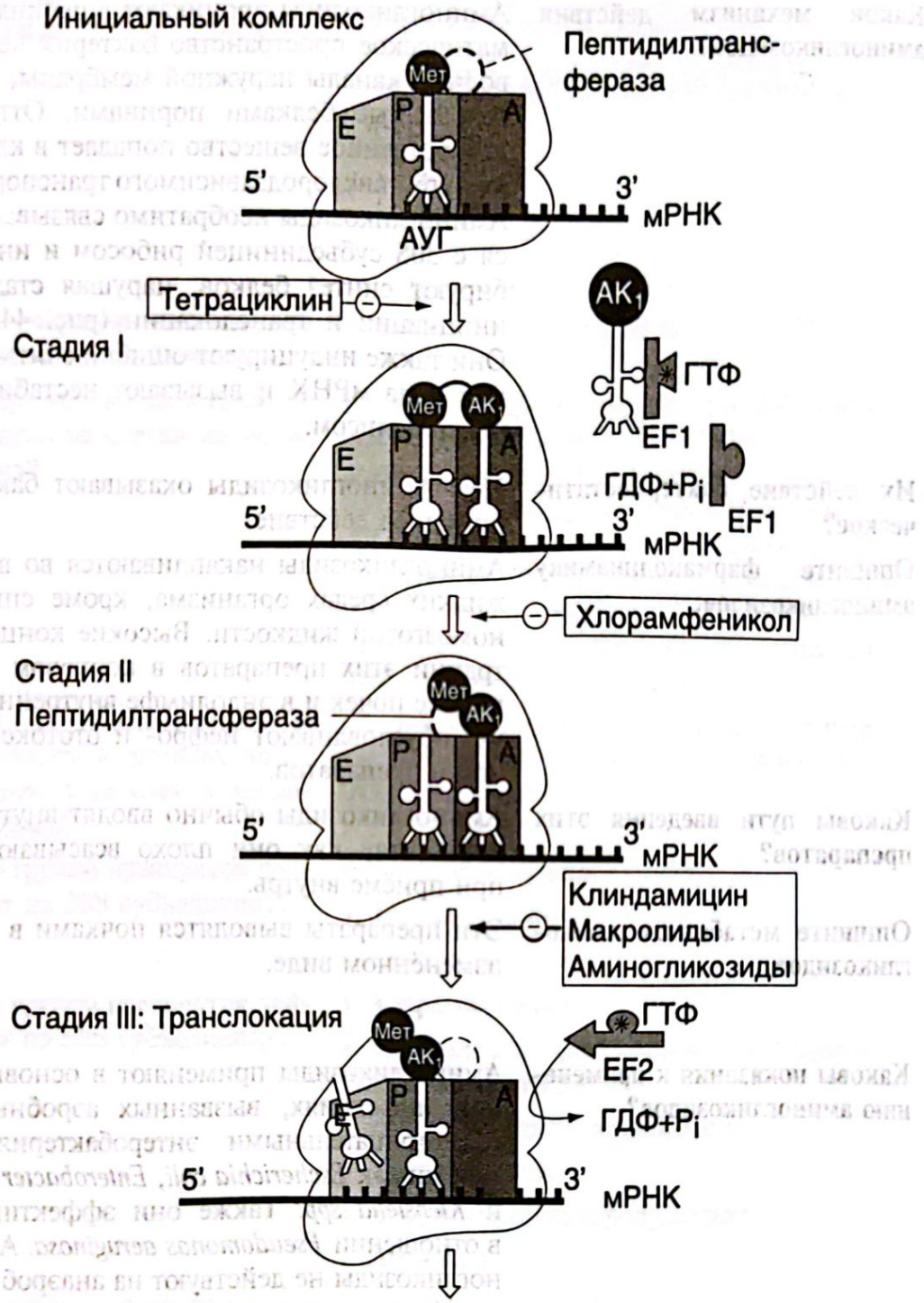


Рис. 44–1. Этапы синтеза белка. Показаны первый и второй этапы элонгации цепи. В стадии I аминоацил-тРНК соединяется с А-центром (аминоацильным) рибосомы, рядом с Р-центром (пептидильным), с которым уже связана метионил-тРНК. Р-центр и метионил-тРНК образуют инициальный комплекс. В стадии II образуется первая пептидная связь, а в стадии III комплекс «мРНК–пептидил-тРНК» «делает шаг» в Р-центр, в то время как деацилированная инициальная тРНК переходит в центр Е. Присоединение следующей аминоацил-тРНК (стадия IV) вызывает либо высвобождение деацилированной тРНК из центра Е, либо она остаётся на месте во время образования второй пептидной связи (стадия V) и отделяется во время транслокации (стадия VI). Добавление последующих аминокислот происходит путём повторения шагов IV–VI. EF – факторы элонгации, АК – аминокислота. (Материал публикуется с разрешения авторов из Devlin T: Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. NewYork:Wiley-Liss, 1992. – P. 740. Adapted with permission of Wiley-Liss, Inc., a division of John Wiley & Sons, Inc.)

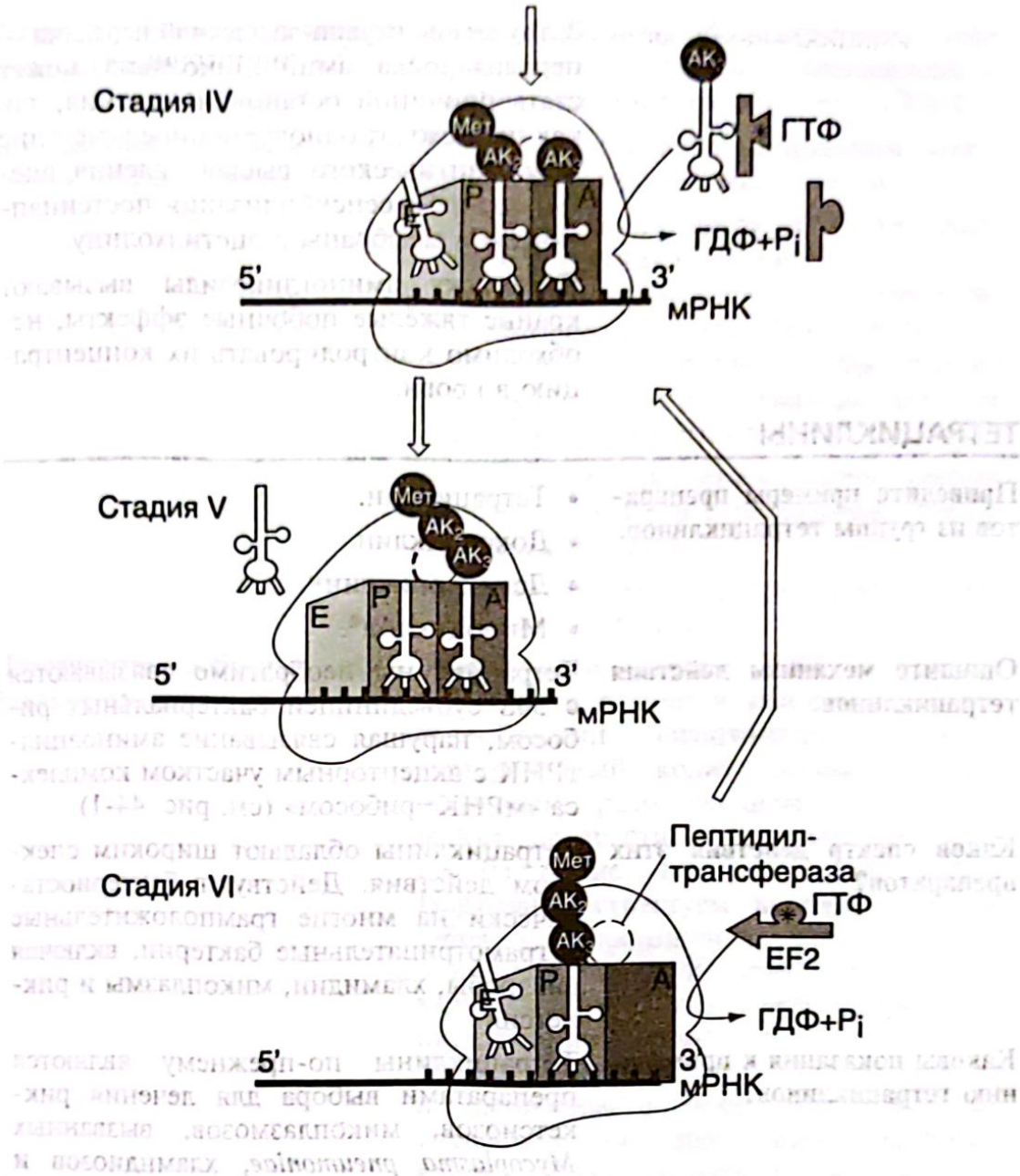


Рис. 44–1. *Окончание.*

Каковы побочные эффекты аминогликозидов?

Нефротоксичность — наиболее выражена у гентамицина и тобрамицина. Обычно обратима. Возможен острый некроз почечных канальцев, особенно у пожилых людей. **Ототоксичность** — наиболее характерна для амикацина. Необратимое повреждение (частый побочный эффект) вестибулярного аппарата и слухового нерва. Ототоксичность может проявляться в большей степени при одновременном использовании с петлевыми диуретиками. Запомните: амиНОгликозиды — Нефротоксичность и Ототоксичность.

Затруднение нервно-мышечной передачи — передозировка аминогликозидов может стать причиной остановки дыхания, так как происходят одновременное угнетение пресинаптического высвобождения ацетилхолина и сенсибилизация постсинаптической мембраны к ацетилхолину.

Поскольку аминогликозиды вызывают крайне тяжёлые побочные эффекты, необходимо контролировать их концентрацию в крови.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Приведите примеры препаратов из группы тетрациклинов.

- Тетрациклин.
- Доксициклин.
- Демеклоциклин®.
- Миноциклин®.

Опишите механизм действия тетрациклинов.

Тетрациклины необратимо связываются с 30S субъединицей бактериальных рибосом, нарушая связывание аминоацил-тРНК с акцепторным участком комплекса «мРНК–рибосом» (см. рис. 44-1).

Каков спектр действия этих препаратов?

Тетрациклины обладают широким спектром действия. Действуют бактериостатически на многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая анаэробы, хламидии, микоплазмы и риккетсии.

Каковы показания к применению тетрациклинов?

Тетрациклины по-прежнему являются препаратами выбора для лечения риккетсиозов, микоплазмозов, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, хламидиозов и болезни Лайма. Демеклоциклин® раньше использовали для лечения синдрома несоответствующей секреции вазопрессина.

Каковы пути введения тетрациклинов? Охарактеризуйте распределение препаратов в тканях.

Препараты хорошо всасываются при приёме внутрь, но при наличии в желудке пищи, приёме железосодержащих препаратов или антацидов, которые содержат Ca^{2+}, Al^{3+}, Mg^{2+} или Fe^{2+}, всасывание существенно замедляется. Тетрациклины равномерно распределяются в тканях, но не проникают через гематоэнцефалический барьер. **Миноциклин®** — важное исключение, он накапливается в спинномозговой жидкости.

Опишите механизм действия тетрациклинов.

Тетрациклины метаболизируются в печени и выводятся с мочой. **Доксициклин** — исключение, он выводится через ЖКТ.

Как развивается резистентность к тетрациклинам?

Резистентность к тетрациклинам может развиваться по трём механизмам.

- Неспособность лекарственного вещества к внутриклеточному накоплению: либо из-за интенсивного выведения с помощью систем активного транспорта, либо из-за сниженного поступления его в клетку. Этот механизм наиболее важный для запоминания из всех трёх.
- Неспособность лекарственного вещества связываться с рибосомами бактериальной клетки.
- Ферментативное разрушение лекарственного вещества.

Перечислите побочные эффекты тетрациклинов.

Эффекты со стороны ЖКТ — тошнота и рвота являются наиболее распространёнными симптомами. Псевдомембранозный колит, вызванный избыточным размножением *C. difficile*, может перерасти в угрожающее жизни состояние, но развивается редко. **Нарушение структуры костной ткани и зубов** — тетрациклины накапливаются в костной ткани и зубах в период их кальцификации, что может привести к пигментации и гипоплазии зубов у детей. **Гепатотоксичность** — у беременных и пациентов с печёночной недостаточностью большие дозы тетрациклинов могут вызвать некроз печени. **Фотосенсибилизация** — демеклоциклин® и доксициклин могут вызывать фотосенсибилизацию (повышенную чувствительность к солнечному свету и ультрафиолетовому излучению). **Вестибулярные расстройства** — возможны при приёме миноциклина® и доксициклина головокружение, тошнота и рвота. **Нефротоксичность** — развитие синдрома Фанкони, для которого характерны тошнота, рвота, полиурия, полидипсия, протеинурия и ацидоз — связывают с использованием тетрациклинов низкого качества или с истёкшим сроком годности. В редких случаях возможно развитие ложной опухоли головного мозга.

Назовите основные противопоказания к применению тетрациклинов.

Тетрациклины противопоказаны при беременности, в период лактации и детям.

СПЕКТИНОМИЦИН

Что такое спектиномицин?

Это биосинтетический антибиотик трициклической структуры, напоминающей таковую у аминогликозидов.

Опишите механизм его действия.

Он связывается с 30S субъединицей рибосом и нарушает синтез белков.

Каков способ введения препарата?

Внутримышечно.

Каково клиническое применение спектиномицина?

Это препарат резерва для лечения инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*, у пациентов с аллергией на цефтриаксон или в случае если инфекция вызвана антибиотикоустойчивым штаммом. Спектр действия препарата узкий, он включает только *Neisseria gonorrhoeae*.

Каковы его побочные эффекты?

- Болезненность в месте введения.
- Редко — лихорадка и тошнота.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ (ЛЕВОМИЦЕТИН•)

Что такое хлорамфеникол?

Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия.

Каков механизм действия этого препарата?

Он необратимо связывается с 50S субъединицей рибосом и нарушает синтез белков, ингибируя элонгацию цепи (см. рис. 44-1).

На какие бактерии действует хлорамфеникол?

Хлорамфеникол эффективен при инфекциях, вызванных аэробными и анаэробными, грамположительными и грамотрицательными бактериями, в том числе *Rickettsia spp.* Наиболее чувствительны к действию хлорамфеникола *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и бактероиды. Несмотря на широкий спектр действия, хлорамфеникол редко используют из-за серьёзных побочных эффектов.

Как развивается резистентность к этому препарату?

Клинически значимая резистентность развивается из-за продукции бактериями хлорамфениколацетилтрансферазы — фермента, который инактивирует это вещество и снижает его поступление в бактериальные клетки.

Опишите всасывание препарата и его метаболизм.

Хлорамфеникол всасывается при приёме внутрь или внутривенном введении и метаболизируется в печени. Он ингибирует систему цитохрома P450.

Каковы побочные эффекты препарата?

Клиническое применение хлорамфеникола ограничено из-за его серьёзных побочных эффектов.

- Синдром «серого ребёнка» — характеризуется цианозом, рвотой, зеленоватым стулом и сосудистым коллапсом. Причиной выступает накопление неутилизированного препарата (печень новорождённых синтезирует несовершенную глюкуронилтрансферазу, с участием которой и происходит метаболизм многих лекарственных веществ).
- Угнетение функций костного мозга.
- Апластическая анемия (редкий, но потенциально смертельный побочный эффект).
- Гемолитическая анемия при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

МАКРОЛИДЫ/КЕТОЛИДЫ

Какие препараты входят в эту группу антибиотиков?

- Эритромицин — прототипный препарат группы.
- Кларитромицин.
- Азитромицин.
- Азитромицин и кларитромицин представляют собой современные производные эритромицина.
- Телитромицин относится к группе кетолидов.

Каков механизм действия макролидов/кетолидов?

Связываются с 50S субъединицей рибосом и ингибируют процесс транслокации (см. рис. 44-1). Они действуют бактериостатически на одни микроорганизмы и бактерицидно — на другие. Принципиальное различие между кетолидами и макролидами состоит в такой структурной модификации, которая помогает преодолеть механизмы резистентности, которые делают макролиды неэффективными.

Существует ли разница между антибактериальной активностью эритромицина и кларитромицина, азитромицина и телитромицина?

Да. **Эритромицин** влияет на многие микроорганизмы, принадлежащие к спектру действия пенициллинов, поэтому может быть использован в качестве альтернативного препарата у пациентов с аллергией на пенициллины. Эритромицин также эффективен против *Mycoplasma spp., Legionella spp., C. trachomatis, Corynebacterium diphtheriae* и *B. pertussis.* Кларитромицин обладает более широким спектром действия, в который входят *H. influenzae* и *N. gonorrhea, Helicobacter pylori* и *Mycobacterium avium intracellulare.* Азитромицин в отличие от эритромицина менее эффективен против грамположительных бактерий, но более эффективен при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae* и *M. catarrhalis.* Кроме того, это препарат выбора при инфекциях, вызванных *Mycobacterium avium intacel lulare*, у пациентов со СПИДом. Уретрит, вызванный *C. trachomatis*, также хорошо поддаётся лечению азитромицином. **Телитромицин** имеет спектр действия, практически объединяющий в себе таковые кларитромицина и азитромицина. Его используют преимущественно для лечения респираторных инфекций, например бронхитов, острых синуситов и инфекции, вызванной резистентным штаммом *S. Pneumonia.*

Как развивается резистентность к действию макролидов?

По меньшей мере по двум механизмам.

- Пониженное поступление в микробную клетку или интенсивное выведение из неё.
- Из-за бактериальных плазмид, кодирующих ферменты, которые инактивируют лекарственный препарат.

Каковы способы введения препаратов?

Все препараты принимают внутрь, а эритромицин и азитромицин можно вводить и внутривенно.

Как метаболизируются макролиды/кетолиды?

С помощью системы цитохрома P450. Эритромицин и телитромицин способны подавлять ферменты этой системы.

Какими нежелательными свойствами обладают макролиды?

Расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, диарея). Холестатический гепатит — чаще при приёме эритромицина. Аллергические реакции (кожные высыпания, эозинофилия).

Каковы побочные эффекты телитромицина?

- Чаще всего наблюдают тошноту и рвоту.
- Нарушения зрения — редко.
- Может усугублять течение *Miasthenia gravis.*
- Препарат может вызвать значительное удлинение интервала $Q-T$ и увеличить риск аритмий.

Каковы лекарственные взаимодействия макролидов?

Следует избегать одновременного приёма эритромицина и телитромицина с теофиллином, антикоагулянтами непрямого действия и цизапридом®, так как это приводит к увеличению концентрации этих препаратов в плазме крови. Также макролиды влияют на фармакокинетику и других препаратов, чей метаболизм осуществляется системой цитохрома P450.

ЛИНКОЗАМИДЫ

Назовите два препарата из группы линкозамидов.

Клиндамицин — высокотоксичен.

Линкомицин — изъят из обращения.

Что такое линкомицин?

Антибиотик, вырабатываемый *Streptomyces lincolnensis* и напоминающий эритромицин.

Что такое клиндамицин?

Хлористое производное линкомицина.

Каков механизм действия клиндамицина?

Этот препарат действует бактериостатически. Он взаимодействует с 50S субъединицей рибосом и нарушает транслокацию аминоацил-тРНК (см. рис. 44-1).

Каков путь введения клиндамицина?

Внутрь.

Как метаболизируется клиндамицин?

Метаболизируется в печени или выводится почками в неизменном виде.

Каково клиническое применение этого препарата?

Препарат, как правило, используют для лечения тяжёлых инфекций, вызванных анаэробными бактериями, например *Bacteroides fragilis. Streptococcus spp., Staphylococcus sp., S. pneumoniae, Clostridium perfringens* также чувствительны к препарату.

Проникает ли препарат в ЦНС?

Нет, но легко проникает в жидкие среды организма.

Каковы его побочные эффекты?

- **Псевдомембранозный колит — линкозамиды подавляют нормальную микрофлору кишечника, что способствует усиленному росту *Clostridium difficile* с выделением токсина, вызывающего кровавый понос. Заболевание лечат метронидазолом или ванкомицином (внутрь).**
- **Диарея.**
- **Гранулоцитопения.**
- **Кожные высыпания.**

45 Хинолоны и средства, применяемые при инфекциях мочевыводящих путей

ХИНОЛОНЫ

Перечислите представителей этой группы препаратов.

- Налидиксовая кислота — прототип.
- Хиноксацин*.

Почему использование хинолонов ограничено?

Они эффективны только при инфекциях мочевыводящих путей, так как не достигают необходимой концентрации в системном кровотоке и быстро вызывают лекарственную устойчивость. Практически вытеснены фторхинолонами.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Назовите препараты из группы фторхинолонов.

- Норфлоксацин — прототип.
- Левофлоксацин.
- Ципрофлоксацин.
- Офлоксацин.
- Спарфлоксацин.
- Моксифлоксацин.
- Гатифлоксацин.

В эту группу входят и другие препараты, отличить их можно по суффиксу «-окс» в названии.

Каковы преимущества фторхинолонов перед хинолонами?

Фторхинолоны достигают гораздо более высоких концентраций в кровотоке и поэтому оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, вызывающие системные инфекции.

Каков механизм действия фторхинолонов?

Они ингибируют ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, что приводит к нарушению синтеза ДНК в бактериях.

Опишите распределение фторхинолонов в тканях организма.

Эти препараты хорошо всасываются и равномерно распределяются в жидкостях организма, его тканях (в том числе и в костной ткани), но не проникают в ЦНС.

Каков спектр действия фторхинолонов?

Они обладают широким спектром действия, эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Pseudomonas spp., Shigella spp., Campylobacter spp., Neisseria spp., Escherichia coli, Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Brucella spp., Legionella spp.* Фторхинолоны малоактивны в отношении метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка. Анаэробы, как правило, нечувствительны к действию всех фторхинолонов, за исключением новых препаратов — **моксифлоксацина** и **гатифлоксацина**. Современные фторхинолоны, сохранив высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий, приобрели также активность в отношении грамположительных бактерий. Кроме того, фторхинолоны эффективны при инфекциях, вызванных *S. Pneumoniae.*

Каковы основные показания к применению фторхинолонов?

- Инфекции мочевыводящих путей.
- Инфекции дыхательных путей и глаз.
- Инфекции ЖКТ, сопровождающиеся диареей.
- Инфекции кожи, костной ткани и мягких тканей, например остеомиелиты.
- Простатит.
- Заболевания, передающиеся половым путём, и хламидиоз.
- Диарея, вызванная токсинпродуцирующими штаммами *Campylobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., E. coli.*

Тровафлоксацин[P] применяют при опасных для жизни инфекциях, таких как пневмония и перитонит.

Как выводятся фторхинолоны?

В основном с помощью канальцевой секреции. Около 20% вещества подвергается метаболизму в печени.

Какие побочные эффекты наблюдают при применении фторхинолонов?

- Эффекты со стороны ЦНС — головная боль, головокружение.
- Эффекты со стороны ЖКТ — диарея, тошнота, повышенные показатели печёночных проб.
- Фотосенсибилизация.

- Тендиниты и разрывы сухожилий у взрослых.
- **Тровафлоксацин** обладает гепатотоксичностью.

Можно ли назначать фторхинолоны детям? Нет, так как фторхинолоны могут разрушать хрящ. Это также является противопоказанием к назначению фторхинолонов беременным и кормящим женщинам.

Каковы способы введения фторхинолонов? Внутрь или внутривенно.

Развивается ли резистентность к фторхинолонам? Да, особенно у *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* Устойчивость развивается из-за изменения структуры центров связывания с фторхинолонами в белках-мишенях или из-за снижения поступления препарата в бактериальную клетку.

Существуют ли важные лекарственные взаимодействия фторхинолонов с другими препаратами? Да. Фторхинолоны увеличивают концентрацию теофиллина в плазме крови. Циметидин нарушает выведение фторхинолонов.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (УРОАНТИСЕПТИКИ)

НИТРОФУРАНТОИН

Что представляет собой нитрофурантоин? Этот препарат обладает как бактериостатическим, так и бактерицидным (в высоких дозах) действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии (кроме *Proteus spp.* и *Pseudomonas sp.*).

Каков механизм его действия? Нитрофурантоин повреждает различные бактериальные ферменты и ДНК.

Каковы показания к применению нитрофурантоина? Инфекции мочевыводящих путей, особенно вызванные *E. coli*. В современной клинической практике препарат распространён не очень широко, так как существуют более эффективные и менее токсичные средства.

Каковы способы введения препарата? Внутрь.

Как метаболизируется нитрофурантоин? Он фильтруется в почечных клубочках и выводится с мочой в неизменённом виде.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Анорексия, тошнота и рвота — наиболее распространённые эффекты.
- Лёгочный инфильтрат.
- Гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью Г-6-ФД.
- Неврологические заболевания, например полинейропатии.
- Хронический активный гепатит — редкий, но очень серьёзный побочный эффект.
- Аллергические реакции.
- Потемнение мочи.

МЕТЕНАМИН

Каков механизм действия препарата?

При pH = 5,5 и ниже препарат разрушается до формальдегида, который уничтожает бактериальные клетки.

Каковы показания к его применению?

Инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела мочевыводящих путей, как правило, вызванные *E. coli*.

Каковы его побочные эффекты?

Расстройства ЖКТ.

Гематурия и альбуминурия при приёме больших доз.

46 Антагонисты фолиевой кислоты

Какова биологическая роль фолиевой кислоты?

Фолиевая кислота служит важным кофактором в синтезе пуринов, пиримидинов и аминокислот.

Могут ли клетки человеческого организма использовать готовую фолиевую кислоту?

Да.

Могут ли бактерии использовать готовую фолиевую кислоту?

Как правило, бактериальные клетки синтезируют фолиевую кислоту из птеридина и парааминобензойной кислоты (ПАБК). На этом основана избирательность действия сульфаниламидов и триметоприма. Некоторые бактерии могут утилизировать готовую фолиевую кислоту. Такие бактерии нечувствительны к антагонистам фолиевой кислоты.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Опишите структуру сульфаниламидов.

Сульфаниламиды по структуре напоминают ПАБК (рис. 46-1).

Каков механизм действия сульфаниламидов?

Благодаря структурному сходству с ПАБК сульфаниламиды связываются и конкурентно ингибируют дигидроптероатсинтетазу — фермент, который катализирует реакцию соединения ПАБК с птеридином. В конечном итоге нарушается синтез фолиевой кислоты.

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Сульфаметоксазол.
- Сульфасалазин.
- Сульфацетамид.
- Сульфадиазин.
- Мафенид.
- Сульфадиазин натрия.

Действие сульфаниламидов бактерицидное?

Нет! Они действуют бактериостатически и поэтому более эффективны в отношении быстроразмножающихся микроорганизмов.

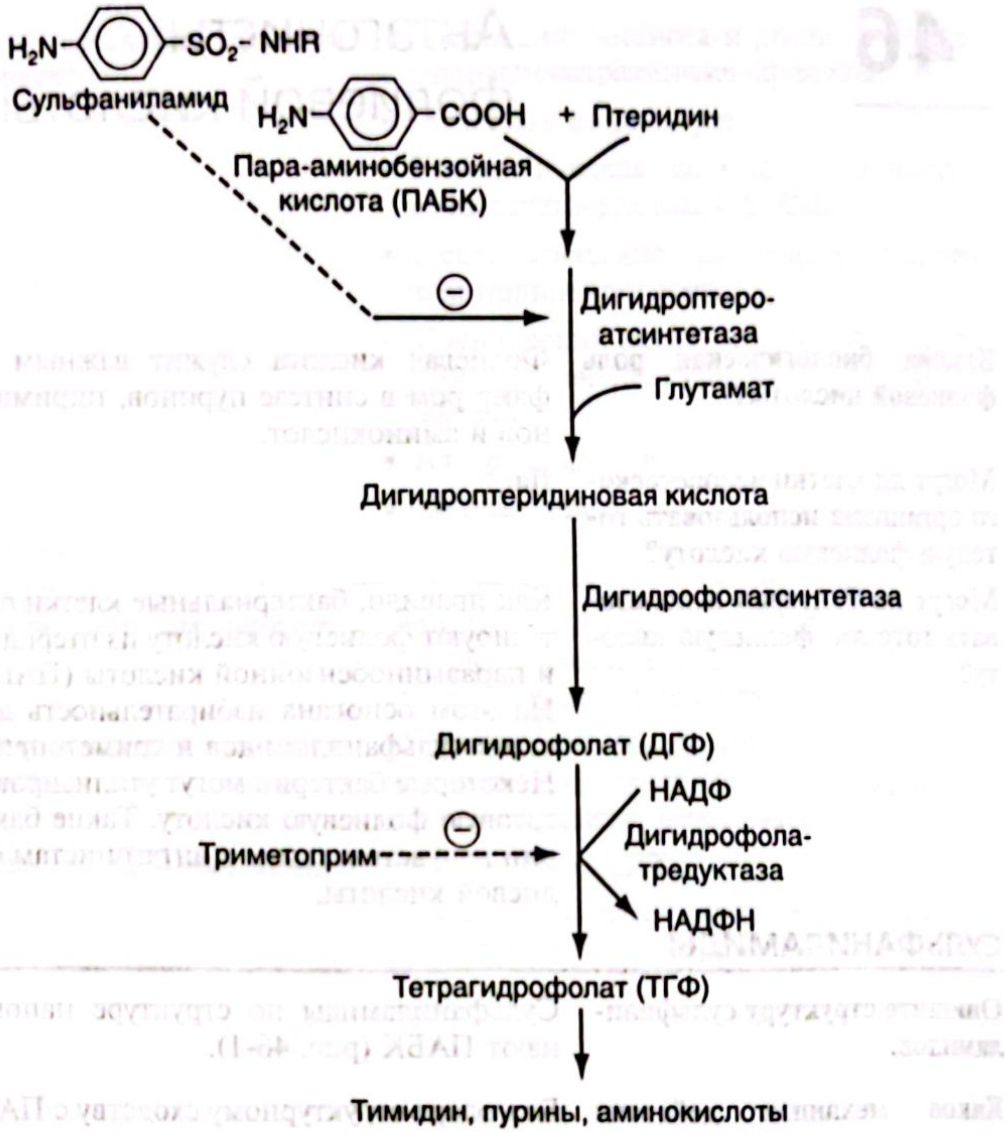


Рис. 46-1. Механизм действия антагонистов фолиевой кислоты. (Материал публикуется с разрешения авторов Gallia G., Hann C.L., Hewson W.H.: *The Pharmacology Companion*. La Jolla, C.A.: Alert & Oriented Publishing Company. – 1997. – P. 176, Fig. 5.3.)

Каков спектр действия сульфаниламидов?

Он включает грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе представителей родов *Nocardia, Chlamydia, Klebsiella, Actinomyces, Enterobacter,* а также *Escherichia coli.*

Каковы пути введения и фармакокинетика сульфаниламидов?

За некоторыми исключениями все серосодержащие лекарственные препараты хорошо всасываются при приёме внутрь. Также возможно внутривенное введение. После всасывания сульфаниламиды связываются с альбуминами плазмы. Фактически серосодержащие препараты вытесняют билирубин и другие вещества из связи с альбуминами крови.

Проникают ли препараты через гематоэнцефалический барьер?

Да! Сульфаниламиды легко проникают в ЦНС даже при отсутствии воспалительных процессов.

Каковы показания к применению сульфаниламидов?

Сульфаниламиды применяют для лечения различных заболеваний, но наиболее часто они являются препаратами выбора:

- при нетяжёлых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *E. coli* и *Klebsiella spp.* (они не действуют на *Pseudomonas spp.*), — **сульфисоксазол**^{p}, **сульфаметоксазол**;
- неспецифический язвенный колит — **сульфасалазин** (самый эффективный, так как плохо всасывается);
- инфекции ожоговой поверхности — **сульфадиазин**;
- инфекции глаз, в особенности вызванные *Chlamydia trachomatis*, — **сульфацетамид**;
- нокардиоз — **сульфизоксазол**^{p};
- токсоплазмоз — **сульфадиазин натрия** в комбинации с **пириметамином** (препараты выбора).

Как метаболизируются сульфаниламиды?

Путём ацетилирования в печени.

На какие побочные эффекты следует обратить внимание при назначении сульфаниламидов?

- Гиперчувствительность — аллергические реакции, кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация, синдром Стивенса–Джонсона.
- Расстройства ЖКТ — тошнота, рвота и диарея.
- Гематотоксичность — у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможны гемолитические анемии.
- Агранулоцитоз и апластическая анемия возможны, но достаточно редко.
- Кристаллурия/гематурия — соответствующая гидратация и защелачивание мочи могут предотвратить эти симптомы, наблюдаемые при использовании первых сульфаниламидов, таких как сульфадиазин натрия.

- Энцефалопатия — у новорождённых сульфаниламиды могут вытеснять билирубин из соединения с альбуминами плазмы. Избыток билирубина поступает в ЦНС и приводит к энцефалопатии.

Следует ли назначать сульфаниламиды беременным?

Нет! Серосодержащие лекарственные препараты проникают через плаценту и в грудное молоко и поэтому противопоказаны при беременности и кормлении.

О каких лекарственных взаимодействиях сульфаниламидов следует помнить при назначении этих препаратов?

У пациентов, принимающих гипогликемические средства для приёма внутрь или варфарин, могут усиливаться эффекты этих препаратов, так как происходит их вытеснение из связи с альбуминами плазмы.

Как развивается резистентность к сульфаниламидам?

Устойчивость может развиваться по одному из трёх механизмов:

- снижается внутриклеточное накопление лекарственного препарата;
- увеличивается образование ПАБК;
- изменяется чувствительность дигидроптероатсинтетазы к сульфаниламидам.

ТРИМЕТОПРИМ

Каков механизм действия триметоприма?

Триметоприм нарушает превращение дигидрофолата в тетрагидрофолат, ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу (см. рис. 46-1).

Каков путь введения этого препарата?

Внутрь.

Используют ли триметоприм в качестве монотерапии?

Нет. Триметоприм, как правило, комбинируют с сульфаметоксазолом или другими сульфаниламидами, так как оба препарата взаимно усиливают действие друг друга.

Каково применение комплекса «триметоприм—сульфаметоксазол»?

Спектр действия и показания к применению этого комбинированного препарата гораздо шире, чем при применении **триметоприма** в качестве монотерапии.

- Инфекции мочевыводящих путей.
- Пневмония — препарат выбора для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*; иногда используют в виде аэрозоля или паровых ингаляций.
- Простатит, вызванный бактериальной инфекцией.

- Сальмонеллёз.
- Инфекции, вызванные *Shigella spp.*
- Гонорея.
- Синуситы/бронхиты.
- Острый отит среднего уха.
- Токсоплазмоз — препарат резерва.

Можно ли использовать этот комбинированный препарат для лечения мягкого шанкра, шигеллёзов, брюшного тифа (вызванного *Salmonella typhi*) и нокардиоза?

Да! **Триметоприм/сульфаметоксазол** эффективен при всех этих инфекциях.

Как развивается резистентность к этому препарату?

Развитие лекарственной устойчивости возможно путём снижения поступления вещества в бактериальную клетку, увеличения активности бактериальной дигидрофолатредуктазы, изменения структуры этого фермента, что снижает его сродство к лекарственным веществам.

Каковы побочные эффекты триметоприма/сульфаметоксазола?

- Кожные аллергические реакции — аллергия, эксфолиативный дерматит, крапивница. Пациенты со СПИДом наиболее склонны к различным аллергическим реакциям.
- Синдром Стивенса–Джонсона.
- Побочные эффекты со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, глоссит, стоматит.
- Гематологические эффекты — агранулоцитоз, мегалобластная анемия (у пациентов с недостаточностью фолиевой кислоты), гемолитическая анемия.
- Головные боли.
- Депрессия.

47 Противогрибковые средства

Опишите структуру грибов.

Грибы — эукариотические организмы с жёсткой клеточной стенкой, в состав которой входят хитин и полисахариды.

Что такое микоз?

Микоз — это инфекционное заболевание, вызванное грибами. Микозы могут быть системными, глубокими и кожными (дерматомикозы).

СИСТЕМНЫЕ И ГЛУБОКИЕ МИКОЗЫ

Назовите семь препаратов, используемых для лечения системных и глубоких микозов.

- Амфотерицин В.
- Флуцитозин.
- Кетоконазол.
- Флуконазол.
- Итраконазол.
- Вориконазол.
- Каспофунгин.

АМФОТЕРИЦИН В

К какой группе препаратов относится амфотерицин В?

Амфотерицин В относится к полиеновым антибиотикам.

Каково значение этого препарата?

Это препарат выбора для лечения многих системных грибковых инфекций.

Каков механизм его действия?

Основным компонентом цитоплазматической мембраны грибов является эргостерол. Амфотерицин В связывается с эргостеролом и образует поры или каналы в мембране. Это приводит к выведению электролитов из клетки, а затем вызывает её гибель (рис. 47-1).

Действует ли амфотерицин В на холестерин?

Нет. Препарат влияет только на эргостерол.

Проникает ли амфотерицин В в ЦНС?

Нет.

Каков спектр действия препарата?

Амфотерицин В имеет широкий спектр действия, он эффективен в отношении:

- *Candida spp.;*
- *Histoplasma capsulatum;*

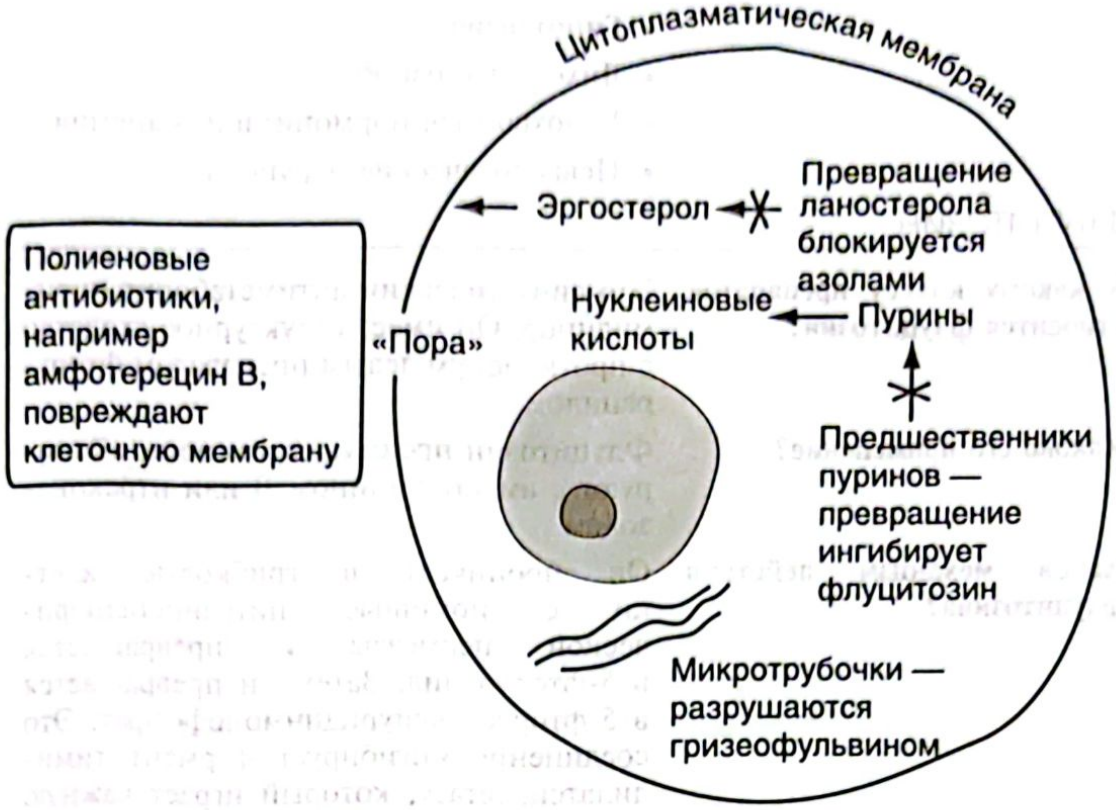


Рис. 47–1. Действие противогрибковых средств.

- *Cryptococcus neoformans;*
- *Blastomyces dermatitidis;*
- *Aspergillus spp.;*
- *Coccidioides immitis;*
- *Mucor spp.*

Каковы пути введения препарата?

Обычно препарат вводят внутривенно; при грибковых менингитах необходимо вводить его интратекально. Также существуют формы амфотерицина В для местного применения.

Опишите фармакокинетику препарата.

Амфотерицин В плохо всасывается в ЖКТ. Выводится с жёлчью. Небольшое количество препарата выводится с мочой.

Как развивается резистентность к препарату?

Происходит замена эргостерола другими предшественниками стеролов в цитоплазматической мембране.

Какие побочные эффекты наблюдают при применении этого препарата?

- Нарушение функций почек — у 80% пациентов обнаружено снижение скорости клубочковой фильтрации и изменения функционирования тубулярного аппарата. Этот препарат может привести к почечному ацидозу. Новые липосомальные лекарственные формы амфотерицина В имеют пониженную нефротоксичность.

- Гипотензия.
- Лихорадка, озноб.
- Гипохромная нормоцитарная анемия.
- Неврологические нарушения.

ФЛУЦИТОЗИН

К какому классу препаратов относится флуцитозин?

Это синтетический антиметаболит пиримидинов. Он имеет структурное сходство с противоопухолевым препаратом фторурацилом.

Каково его применение?

Флуцитозин преимущественно комбинируют с амфотерицином В или итраконазолом.

Каков механизм действия флуцитозина?

Он проникает в грибковые клетки с помощью цитозинспецифической пермеазы и превращается в 5-фторурацил. Затем он превращается в 5-фтордезоксиуридинмонофосфат. Это соединение ингибирует фермент тимидилатсинтетазу, который играет важную роль в синтезе ДНК (рис. 47-2). В организме человека флуцитозин не превращается в 5-фторурацил и поэтому не действует на ДНК человека

Каков спектр действия препарата?

Узкий противогрибковый спектр действия, он включает только *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, микроорганизмы, вызывающие хромомикоз.

Каков путь введения флуцитозина?

Внутрь.

Какова фармакокинетика флуцитозина?

Флуцитозин хорошо распределяется в тканях, включая спинномозговую жидкость. Он выводится в неизменённом виде с мочой.

Каковы его побочные эффекты?

Влияние на систему крови — обратимо подавляет функции костного мозга, что может привести к нейтропении и тромбоцитопении.

Повышается активность печёночных трансаминаз.

Расстройства ЖКТ — тошнота, рвота, острый энтероколит.

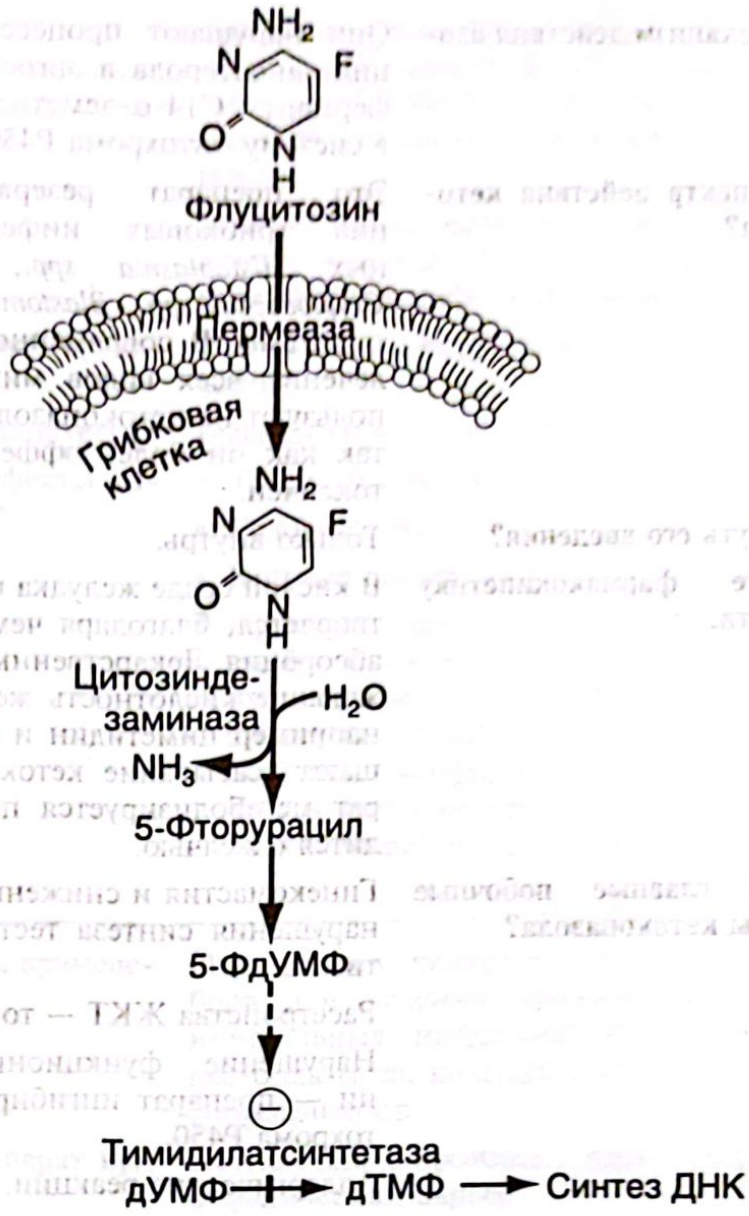


Рис. 47-2. Механизм действия флуцитозина. 5-ФдУМФ – 5-фтордезоксиуридинмонофосфат; дУМФ – дезоксиуридинмонофосфат; дТМФ – дезокситимидинмонофосфат. [Материал публикуется с разрешения авторов Mycek M.J., Gertner S.B., Perper M.M. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. – 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 339.]

КЕТОКОНАЗОЛ

К какому классу препаратов относится кетоконазол?

Кетоконазол — типичный препарат группы азолов, используемых для лечения системных микозов. В эту группу также входят флуконазол, итраконазол и вориконазол. Они имеют одинаковый механизм действия, но разные показания к применению и различную фармакокинетику. Изыскания в этой группе веществ привели к созданию применяемых энтерально препаратов для лечения системных микозов.

Каков механизм действия азолов?

Они нарушают процесс деметилирования ланостерола в эргостерол, блокируя фермент С14-α-деметилаза, входящий в систему цитохрома Р450.

Каков спектр действия кетоконазола?

Это препарат резерва для лечения грибковых инфекций, вызванных *Histoplasma spp., Candida spp., Cryptococcus spp., Blastomyces spp.*, дерматофитами. В современной практике для лечения всех видов микозов чаще используют не кетоконазол, а итраконазол, так как он более эффективен и менее токсичен.

Каков путь его введения?

Только внутрь.

Опишите фармакокинетику препарата.

В кислой среде желудка кетоконазол растворяется, благодаря чему возможна его абсорбция. Лекарственные средства, снижающие кислотность желудочного сока, например циметидин и антациды, нарушают всасывание кетоконазола. Препарат метаболизируется печенью и выводится с жёлчью.

Каковы главные побочные эффекты кетоконазола?

Гинекомастия и сниженное либидо из-за нарушения синтеза тестостерона и кортизола.

Расстройства ЖКТ — тошнота, рвота.

Нарушение функционирования печени — препарат ингибирует систему цитохрома Р450.

Аллергические реакции.

Назовите противопоказания к применению препарата.

Нельзя комбинировать кетоконазол и амфотерицин В: они подавляют действие друг друга.

ФЛУКОНАЗОЛ

Каковы основные преимущества флуконазола перед кетоконазолом?

Флуконазол способен достигать высоких концентраций в спинномозговой жидкости, а его всасывание не зависит от pH желудочного сока. В отличие от кетоконазола он не вызывает эндокринные нарушения.

Каковы показания к применению флуконазола?

Генерализованные или прогрессирующие кокцидиоидные инфекции, такие, как менингит, — препарат выбора.

Генерализованный гистоплазмоз.

Кандидоз слизистых оболочек, в том числе ротовой полости и глотки, пищевода, генитальный кандидоз. Кандидемия у пациентов без нарушений иммунореактивности.

Профилактика криптококкового менингита у больных СПИДом, прошедших курс лечения амфотерицином В.

Каковы пути введения препарата? Принимают внутрь или вводят внутривенно.

Как препарат элиминируется? Выводится через почки.

Какие побочные эффекты вызывает флуконазол?

- Тошноту и рвоту.
- Головную боль.
- Кожные высыпания.
- Препарат может ингибировать систему цитохрома Р450, ответственную за метаболизм многих лекарственных средств, например циклоспорина, варфарина и фенитоина. Как и большинство азолов, препарат противопоказан при беременности.

ИТРАКОНАЗОЛ

Каковы показания к применению итраконазола? Итраконазол является препаратом выбора для лечения хронических неменингеальных инфекций: бластомикоза, гистоплазмоза, кокцидиоидоза и кожных споротрихозов.

Эффективен ли препарат при инфекциях ЦНС? Нет, он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Каковы пути введения препарата? Внутрь или внутривенно.

Как метаболизируется итраконазол? В печени. Препарат является мощным ингибитором системы цитохрома Р450.

Каковы его побочные эффекты? Расстройства ЖКТ, гипертриглицеридемия, кожные высыпания, гипокалиемия, гипертензия и гепатотоксичность. Препарат не оказывает влияния на эндокринную систему в отличие от кетоконазола.

ВОРИКОНАЗОЛ

Каково применение вориконазола?

Вориконазол — современный препарат группы азолов. Он имеет более широкий спектр действия, чем его предшественники. В современной клинической практике его назначают для лечения инвазивного аспергиллёза и других опасных для жизни инфекций, вызванных *Fusarium spp.* или *Scedosporium apiospermum.*

Каковы пути введения препарата?

Внутрь или внутривенно.

Как метаболизируется препарат?

С участием системы цитохрома P450. Препараты, индуцирующие или подавляющие эту систему, могут вызывать существенные колебания концентрации вориконазола в плазме крови. Одновременное введение рифампицина или рифабутина нежелательно, так как эти препараты стимулируют активный метаболизм вориконазола.

Какие побочные эффекты имеет препарат?

- Непосредственно после введения препарат может вызывать временное нарушение зрения или цветовосприятия.
- Гепатотоксичность.
- Кожные высыпания.

КАСПОФУНГИН

Что представляет собой препарат?

Каспофунгин — первый противогрибковый препарат группы эхинокандинов.

Каков механизм его действия?

Он нарушает синтез клеточной стенки, ингибируя образование β-(1,3)-D-глюкана.

Каков путь введения препарата?

Только внутривенно.

Каково показание к его применению?

Инвазивный аспергиллёз, вызванный штаммами, устойчивыми к другим препаратам, например к амфотерицину B или вориконазолу.

Каковы его побочные эффекты?

Флебиты в месте введения и кожные высыпания из-за высвобождения гистамина.

ДЕРМАТОМИКОЗЫ

Назовите шесть препаратов, используемых для лечения дерматомикозов.

- Гризеофульвин.
- Нистатин.
- Миконазол.
- Клотримазол.
- Эконазол.
- Тербинафин.

ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Каков механизм действия гризеофульвина?

Гризеофульвин проникает в грибковые клетки и нарушает функционирование микротрубочек (см. рис. 47-1). При длительном приёме (от нескольких недель до месяцев) этот препарат накапливается в заново синтезируемом роговом слое, что препятствует разрастанию грибка в этих клетках.

Каков спектр противогрибкового действия препарата?

Он эффективен только в отношении дерматофитов, включая *Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton spp.* Как правило, гризеофульвин заменяют тербинафином, так как гризеофульвин высоко токсичен и требует длительного применения (от 6 до 9 нед).

Опишите фармакокинетику препарата.

Гризеофульвин хорошо всасывается при приёме внутрь, особенно при рационе с высоким содержанием жиров, и накапливается в роговом слое эпидермиса. Выводится препарат с жёлчью.

Перечислите побочные эффекты препарата.

- Головная боль.
- Гепатотоксичность.
- Расстройства ЖКТ.
- Редко — тератогенное или канцерогенное действие.

НИСТАТИН

Какова структура нистатина?

Нистатин представляет собой полиен, по структуре напоминающий амфотерицин В. Соответственно он обладает аналогичным механизмом действия: образует поры в мембране грибковой клетки.

Каковы способы введения препарата?

Местно — при инфекциях кожи и слизистых оболочек или внутрь — при молочнице.

Каковы показания к применению нистатина? Лечение поверхностного кандидомикоза.

Каковы его побочные эффекты? Горький привкус во рту и тошнота.

МИКОНАЗОЛ, КЛОТРИМАЗОЛ И ЭКОНАЗОЛ

Каковы способы введения этих препаратов? Их применяют местно, так как они высокотоксичны при системном введении.

Существуют ли другие препараты из группы азолов, используемые местно? Да. Ежегодно разрабатывают новые препараты. Среди них **терконазол**[R] и **бутоконазол**, но все они очень похожи по своим свойствам.

Каковы показания к применению этих препаратов? Поверхностные микозы кожи и слизистых оболочек (вульвовагиниты). Препараты эффективны в отношении *Candida spp.* и дерматофитов.

Каковы фармакологические свойства этих препаратов? Механизм и спектр действия такие же, как у кетоконазола.

Каковы их побочные эффекты? С тех пор как препараты стали использовать только местно, самыми распространёнными побочными эффектами стали зуд, эритема и чувство жжения.

ТЕРБИНАФИН

Каковы показания к применению тербинафина? Тербинафин — препарат выбора при поражениях, вызываемых дерматофитами, особенно эффективен при онихомикозах.

Каковы способы введения препарата? Несмотря на то что препарат используют для лечения дерматомикозов, его можно принимать внутрь или наносить на кожу (местно).

Каков механизм действия препарата? Он ингибирует фермент скваленэпоксидазу, необходимый для синтеза эргостерола. Сквален токсичен для грибковых клеток.

Каковы его побочные эффекты? Кожные высыпания, головная боль и расстройства ЖКТ. Редко — гепатотоксичность и нейтропения.

Этот препарат противопоказан при беременности.

48 Противопротозойные средства

Что такое простейшие?

Простейшие — это одноклеточные микроорганизмы, ведущие в основном паразитический образ жизни.

МАЛЯРИЯ

Какой микроорганизм вызывает малярию?

Различные виды плазмодия.

Какие виды плазмодия патогенны для человека?

- *P. Falciparum.*
- *P. Malariae.*
- *P. Ovale.*
- *P. Vivax.*

Кто является переносчиком инфекции?

Женские особи малярийного комара *Anopheles spp.*

Чем противомалярийные средства отличаются друг от друга?

Влиянием на разные стадии жизненного цикла плазмодия.

Какие пять стадий жизненного цикла плазмодия вам известны?

- Переносчик (малярийный комар) вводит в организм человека спорозоитов.
- В печени спорозоиты превращаются в мерозоитов.
- Мерозоиты попадают в кровеносное русло и паразитируют в эритроцитах. На этой стадии микроорганизм существует в форме кровяного шизонта.
- Происходит лизис эритроцитов с высвобождением гамонтов.
- Другой малярийный комар становится новым переносчиком — при укусе гамонты попадают из кровеносного русла человека в организм комара (рис. 48-1).

Какие виды плазмодия имеют латентную печёночную форму (гипнозоит), которая может стать причиной рецидивирующей инфекции и обострения болезни?

P. ovale и *P. vivax.*

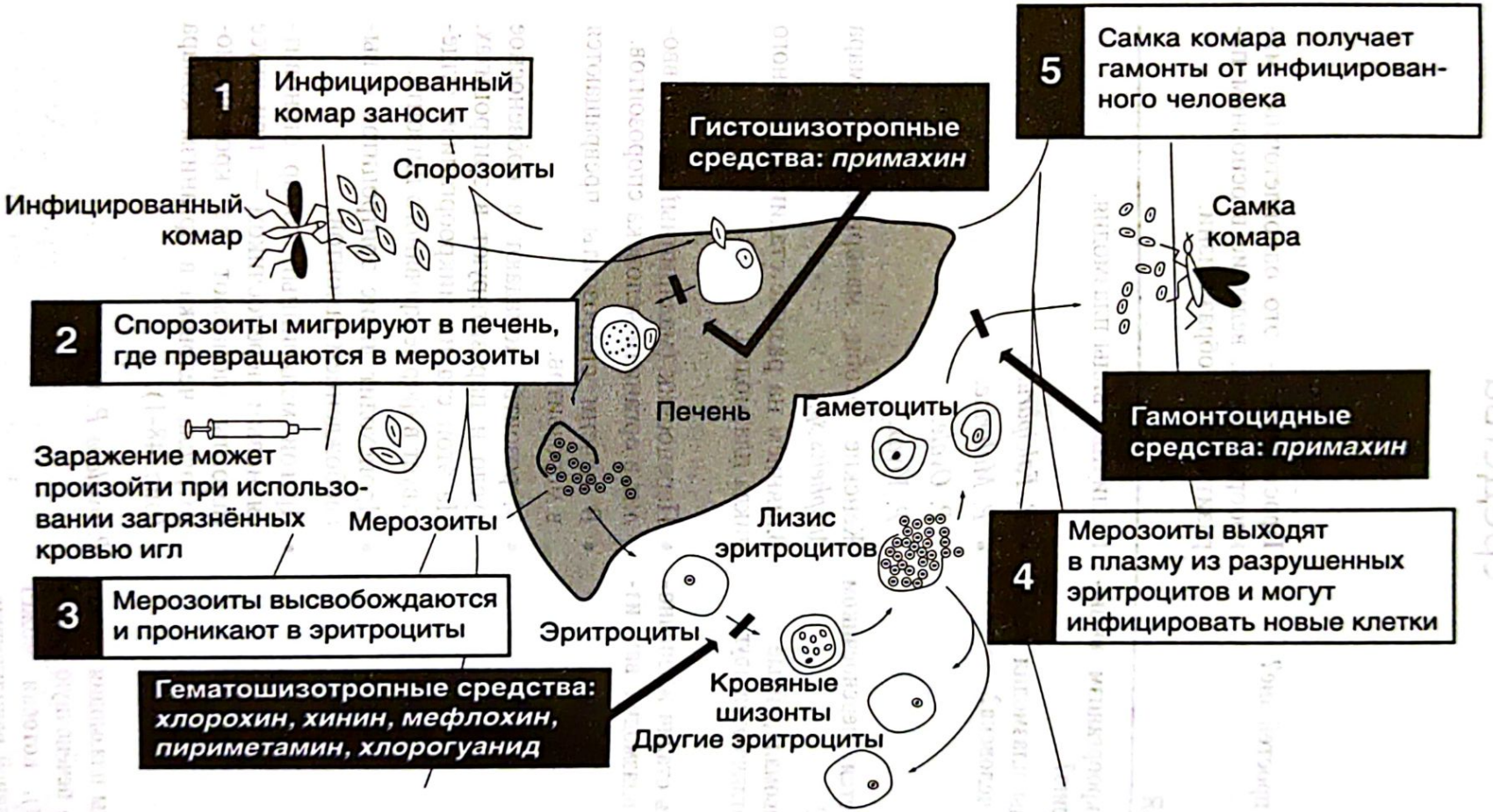


Рис. 48–1. Жизненный цикл малярийного плазмодия. Показана локализация действия противомалярийных средств. [Публикуется с разрешения авторов Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* — 2nd ed. — Baltimore: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 350.]

Какие препараты применяют для лечения малярии?

- Хлорохин.
- Хинин.
- Мефлохин.
- Пириметамин.
- Пириметамин/сульфадоксин.
- Атовахон®/прогуанил.
- Примахин.

ХЛОРОХИН

Каков механизм действия хлорохина?

Механизм действия хлорохина до конца не изучен, но, возможно, препарат действует следующим образом.

- Нарушает синтез ДНК и РНК плазмодия.
- Увеличивает pH содержимого вакуолей, в которых размножается плазмодий, что вызывает гибель эритроцитарных шизонтов.
- Блокирует гем-полимеразу плазмодия, что ведёт к накоплению токсичных продуктов деградации гемоглобина.

Каков путь введения препарата?

Внутрь.

Опишите распределение хлорохина в организме.

Он проникает в ЦНС и проходит через плаценту. Препарат накапливается в эритроцитах, печени, селёзенке, почках, лёгких, лейкоцитах и меланинсодержащих тканях.

Как метаболизируется хлорохин?

Он быстро и полно всасывается и интенсивно деалкилируется с участием оксидаз смешанного действия.

Каковы основные показания к применению хлорохина?

Его применяют в период лихорадки. Так как препарат оказывает действие только на шизонтов, он не уничтожает гипнозоитов, поэтому хлорохин неэффективен для предупреждения отдалённых рецидивов малярии, вызванной *P. ovale* или *P. Vivax*.

Какое ещё клиническое применение имеет препарат?

Хлорохин оказывает противовоспалительное действие и иногда его применяют при аутоиммунных заболеваниях.

Какие побочные эффекты вызывает хлорохин?

В низких дозах — расстройства ЖКТ, головная боль, кожные высыпания (противопоказан больным псориазом и порфириями).

В высоких дозах — периферические нейропатии, угнетение сократимости миокарда и изменения ЭКГ, повреждение сетчатки (необходимо наблюдение офтальмолога), нарушения слуха, токсический психоз.

При длительном приёме — побледнение ногтевого ложа и слизистых оболочек, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

ХИНИН

Опишите механизм действия препарата. Хинин оказывает гематошизотропное действие, связываясь с двунитевой ДНК и препятствуя расхождению её цепей при репликации.

Каков путь введения препарата? Внутрь.

Как хинин метаболизируется? Он выводится через почки в неизменённом виде.

Каковы показания к применению хинина? Его используют для лечения малярии, вызванной хлорохинустойчивыми видами плазмодия (обычно комбинируют с пириметамином и сульфонамидом[R]).

Каковы его побочные эффекты? Цинхонизм — тошнота, рвота, шум в ушах, головокружение, головная боль и затуманенность зрения.

Гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Какое редкое осложнение встречается у пациентов, сенсибилизированных к хинину? Гемоглобинурийная лихорадка, при которой массивный лизис эритроцитов приводит к гемоглобинурии, что проявляется потемнением мочи и почечной недостаточностью. Это осложнение может стать причиной летального исхода.

МЕФЛОХИН

Каков механизм действия препарата? Мефлохин — гематошизотропное средство; механизм его действия до сих пор не изучен.

Каков путь введения препарата? Внутрь.

Как распределяется мефлохин в тканях организма? Он накапливается в печени и лёгких.

Как метаболизируется препарат?

Он имеет длительный период полужизни (17 дней) благодаря интенсивной энтерогепатической циркуляции и связыванию с белками различных тканей и плазмы крови. Медленно выводится через ЖКТ.

Каковы показания к применению мефлохина?

Его используют для профилактики и лечения малярии, вызванной хлорохинустойчивыми штаммами *P. Falciparum*.

Каковы побочные эффекты препарата?

Он менее токсичен, чем хинин. Однако может вызывать тошноту, рвоту и головокружение, а в высоких дозах — судороги, галлюцинации и депрессию.

ПИРИМЕТАМИН

Опишите механизм действия препарата.

Пириметамин обладает гематошизотропным действием. Он селективно ингибирует дигидрофолатредуктазу плазмодия, тем самым лишая микроорганизм тетрагидрофолата — кофактора биосинтеза пуринов и пиримидинов. Для усиления эффекта пириметамин можно комбинировать с сульфадоксином.

Каков путь введения препарата?

Внутрь.

Как метаболизируется препарат?

Неизменённое вещество и продукты его метаболизма выводятся через почки.

Каковы показания к применению пириметамина?

В комбинации с сульфадиазином — препарат выбора для лечения токсоплазмоза. Наиболее активен в отношении *P. falciparum*.

Каковы побочные эффекты препарата?

- В высоких дозах — дефицит фолиевой кислоты.
- Кожные высыпания.
- Расстройства ЖКТ.
- Гемолиз.
- Нарушение функций почек.

ПИРИМЕТАМИН/СУЛЬФАДОКСИН

Каково клиническое применение этого комбинированного средства?

Его используют для лечения малярии, вызванной хлорохинустойчивыми штаммами. Действие обусловлено последовательной блокадой двух стадий синтеза фолиевой кислоты.

АТОВАХИН®/ПРОГУАНИЛ

Опишите механизм действия этого комбинированного средства.

Компоненты этого препарата нарушают два разных пути биосинтеза пиримидинов, необходимых для репликации нуклеиновых кислот. **Атовахин®** селективно угнетает митохондриальный транспорт электронов в клетках паразита. **Прогуанил** усиливает действие атовахина® посредством своего метаболита циклогуанила, который ингибирует дигидрофолатредуктазу плазмодия. Угнетение этого фермента приводит к нарушению синтеза дезокситимидилата.

Каков путь введения препарата?

Внутрь.

Как метаболизируется препарат?

Атовахин® выводится в неизменном виде преимущественно через ЖКТ. **Прогуанил** выводится в основном с мочой.

Каковы показания к применению хлоргуанида®?

Профилактика и лечение малярии, вызванной *P. Falciparum*.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Наиболее распространены расстройства ЖКТ (боли в животе, тошнота, диарея, рвота).
- Головная боль, головокружение.
- Противопоказан пациентам с острой почечной недостаточностью.

ПРИМАХИН

Каков механизм действия препарата?

Примахин обладает гистошизо- и гамонтотропным действием благодаря индукции образования веществ-окислителей.

Каков путь введения препарата?

Внутрь.

Как метаболизируется препарат?

Метаболизм препарата окислительный, протекает очень быстро. Метаболиты оказывают гистошизонтоцидное действие и выводятся с мочой.

Каково клиническое применение примахина?

Примахин применяют для лечения рецидивирующей малярии; уничтожает печёночные формы *P. vivax* и *P. ovale* (и вторичные тканевые формы). Оказывает гаметоцидное действие на гамонтов всех четырёх видов плазмодия, поэтому предотвращает передачу возбудителя.

Эффективен ли примахин во время приступов малярийной лихорадки?

Нет, поэтому его следует комбинировать с гематошизотропными средствами, например с хлорохином.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Метгемоглобинемия.
- Расстройства ЖКТ.
- Головные боли.
- Зуд.
- Гемолитическая анемия у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Гранулоцитопения.
- Агранулоцитоз (редко).

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Какой микроорганизм является возбудителем токсоплазмоза?

Toxoplasma gondii.

Каковы пути распространения инфекции?

- При употреблении в пищу сырого или недоваренного мяса, заражённого токсоплазмами.
- Распространение ооцист линяющими кошками.
- Трансплацентарно.

Какой препарат является средством выбора для лечения токсоплазмоза?

Пириметамин в комбинации с сульфадиазином.

ЛЕЙШМАНИОЗ

Какие микроорганизмы являются возбудителями лейшманиоза?

Лейшмании (*Leishmania spp.*).

Какие насекомые являются переносчиками заболевания?

Инфицированные москиты.

Опишите жизненный цикл лейшманий.

- Москит переносит жгутиковые промастиготные формы от инфицированных животных или человека к неинфицированным.
- Промастиготы фагоцитируются макрофагами.
- В макрофагах промастиготы превращаются в безжгутиковую амастиготную форму и размножаются, уничтожая клетку.
- Высвободившиеся амастиготы фагоцитируются, и цикл повторяется.

Какой препарат является средством выбора при кожном и висцеральном лейшманиозе?

Стибоглюконат натрия[R].

Каков механизм действия препарата? Он ингибирует реакцию гликолиза, катализируемую фосфофруктокиназой.

Каков путь введения препарата? Парентерально (препарат не всасывается при приёме внутрь).

Как метаболизируется препарат? Очень небольшая часть вещества подвергается метаболизму. Метаболиты и неизменённый препарат выводятся с мочой.

Каковы его побочные эффекты?
- Болезненность в месте введения.
- Расстройства ЖКТ.
- Аритмии.

Какие лабораторные исследования необходимо проводить во время лечения? Исследования функций печени и почек.

Какие препараты являются препаратами резерва при лейшманиозе? **Пентамидин®** — висцеральный лейшманиоз.

Метронидазол — поверхностные повреждения кожи.

Амфотерицин В — кожный лейшманиоз.

ТРИПАНОСОМОЗ

Какие микроорганизмы являются возбудителями трипаносомоза? *Trypanosoma cruzi* — американский трипаносомоз (болезнь Шагаса). *T. brucei* (подвиды *gambiense* и *rhodesiense*) — африканский трипаносомоз (или сонная болезнь).

Какие средства применяют при трипаносомозе?
- Меларсопрол℞.
- Пентамидин®.
- Нифуртимокс℞.
- Сурамин℞.

МЕЛАРСОПРОЛ℞

Каков механизм действия препарата? Меларсопрол℞ инактивирует сульфгидрильную группу ферментов паразита.

Каковы пути введения препарата? Внутривенно или внутрь.

Как распределяется препарат в тканях организма? Накапливается в ЦНС.

Как метаболизируется препарат? Окисляется в нетоксичные соединения. Он имеет очень короткий период полужизни и быстро выводится с мочой.

Каково клиническое применение препарата? Это препарат выбора для лечения африканского трипаносомоза с поражением ЦНС.

Каковы его побочные эффекты?

Энцефалопатия.

Расстройства ЖКТ (можно избежать, если принимать во время еды).

Реакции гиперчувствительности.

Гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Каковы противопоказания к применению препарата?

Препарат противопоказан пациентам с гриппозными заболеваниями.

НИФУРТИМОКС℞

Каков механизм действия препарата?

Нифуртимокс℞ индуцирует внутриклеточное образование радикалов кислорода, токсичных для микроорганизма.

Каков путь введения препарата?

Внутрь.

Как метаболизируется нифуртимокс℞?

Он быстро всасывается и метаболизируется; продукты метаболизма выводятся через почки.

Каковы показания к применению препарата?

Нифуртимокс℞ — препарат выбора при американском трипаносомозе (болезни Шагаса); препарат также эффективен при кожном лейшманиозе.

Достигается ли излечение от трипаносомоза при применении нифуртимокса℞?

Нет! Он только замедляет прогрессирование болезни, но не излечивает её.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Анафилактический шок.
- Дерматит и желтуха.
- Расстройства ЖКТ.
- Периферическая нейропатия.
- Нарушения ЦНС.
- Подавление клеточного иммунитета.

СУРАМИН℞

Опишите механизм действия препарата.

Сурамин℞ ингибирует ферменты, участвующие в энергетическом обмене.

Каков путь введения препарата?

Внутривенно.

Каково клиническое применение сурамина℞?

Профилактика и лечение ранних стадий (не влияет на ЦНС) африканского трипаносомоза. Препарат выбора в комбинации с диэтилкарбамазином для лечения инфекции, вызванной *Onchocerca volvulus*.

Каковы побочные эффекты препарата?

- Альбуминурия.
- Кожные высыпания.
- Расстройства ЖКТ — тошнота и рвота.
- Крапивница.
- Неврологические осложнения — парестезия, светобоязнь, отёк век, гиперестезия.
- Шок.

При каких состояниях препарат отменяют?

При образовании почечных камней.

АМЁБИАЗ

Какие микроорганизмы вызывают амёбиаз (амёбную дизентерию)?

Entamoeba histolytica.

Опишите жизненный цикл этого микроорганизма.

- Проглатывание цист.
- Образование трофозоитов в просвете кишечника.
- Проникновение трофозоитов в стенку кишки.
- Размножение трофозоитов в стенке толстой кишки.
- Системная циркуляция.
- Выведение цист через ЖКТ (рис. 48-2).

Какова классификация средств, применяемых при амёбиазе?

Средства смешанного действия — эффективны при любой локализации процесса.

Средства, действующие в просвете кишечника, — эффективны только при кишечном амёбиазе.

Средства системного действия — эффективны как в просвете кишечника, так и при системной циркуляции возбудителя.

Назовите средство смешанного действия.

Метронидазол.

Назовите средства, действующие в просвете кишечника.

Дилоксанида фуроат[р] (применение в США прекращено).

Паромомицин[®].

Йодохинол[р].

Тетрациклин.

Назовите средства системного действия.

- Эметин.
- Дегидроэметин[р].
- Хлорохин.

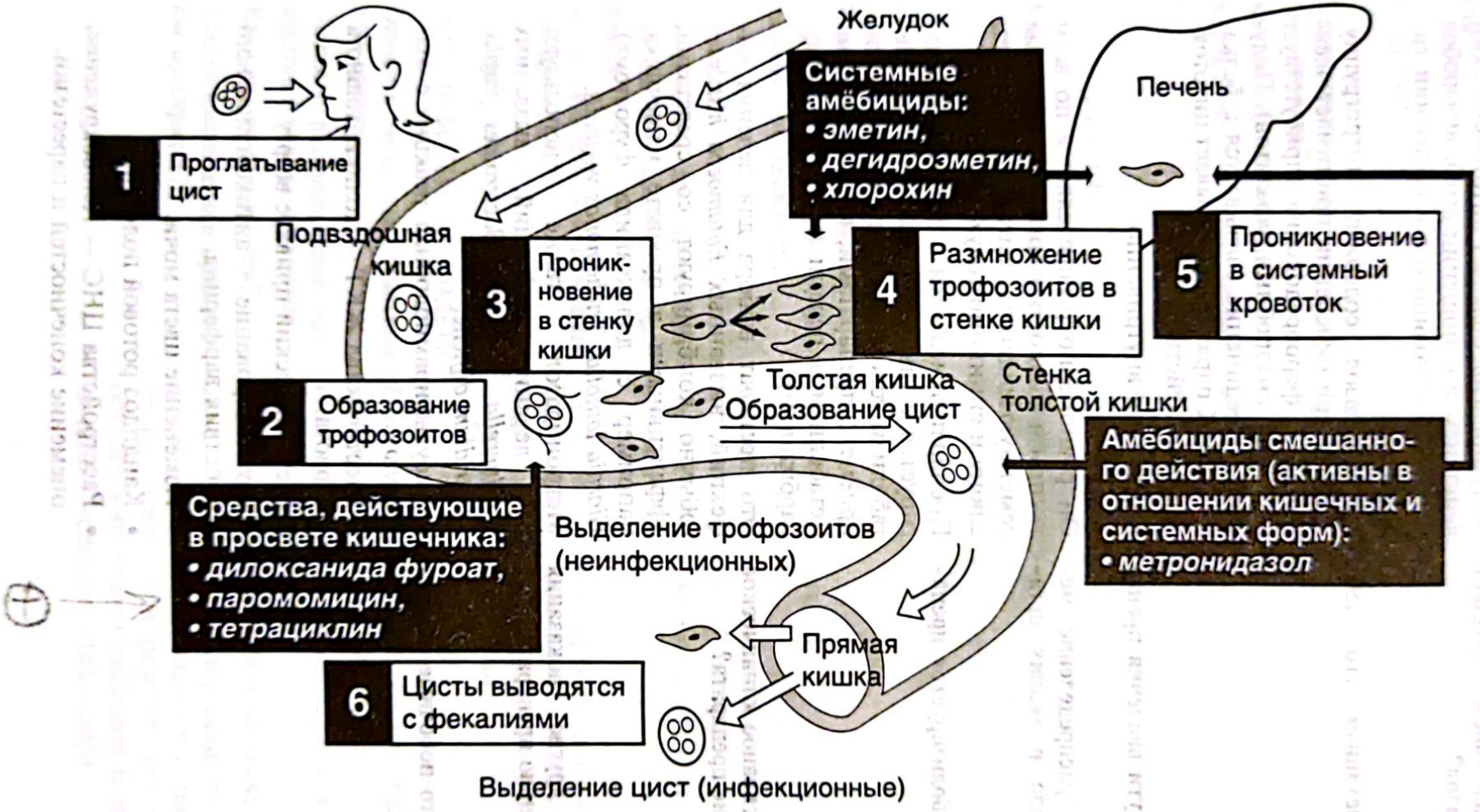


Рис. 48-2. Жизненный цикл *Entamoeba histolytica*. Показана локализация действия амёбицидных средств. [Публикуется с разрешения авторов Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. (Harvey R.A., Champe P.C., eds.). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. – 2nd ed. – Baltimore: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 346.]

МЕТРОНИДАЗОЛ

Каким действием обладает метронидазол?

Метронидазол обладает цитотоксическим действием в отношении амёб, анаэробов и клеток, находящихся в состоянии гипоксии.

Каков механизм его действия?

Метронидазол содержит нитрогруппу, которая при окислении принимает электроны от ферроредоксина (присутствует в клетках анаэробных паразитов). Полученное соединение связывается с белками и ДНК паразита и оказывает цитотоксическое действие.

Каковы пути введения препарата?

Внутрь или внутривенно.

Опишите распределение метронидазола в тканях организма.

Он равномерно распределяется по всем тканям и жидкостям организма, включая семенную жидкость, влагалищный секрет, слюну и спинномозговую жидкость.

Как метаболизируется препарат?

Препарат окисляется в печени и конъюгируется с глюкуроновой кислотой. Метаболизм ускоряется при одновременном приёме с препаратами, индуцирующими метаболизм в печени (например, фенобарбиталом).

Каково основное клиническое применение препарата?

Это препарат выбора для лечения инфекций, вызванных *Entamoeba histolytica* (обычно комбинируют со средствами, эффективными в просвете кишечника, например с дилоксанида фуроатом[R]), *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*.

Каковы другие показания к применению препарата?

Метронидазол также используют для лечения инфекций, вызванных *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

Каковы его побочные эффекты?

- Дисульфирамподобная реакция с этанолом.
- Расстройства ЖКТ — колики, тошнота и рвота.
- Металлический привкус во рту.
- Потенцирование антикоагулянтного действия варфарина.
- Изменение цвета мочи.
- Кандидоз ротовой полости.
- Расстройства ЦНС — головокружение, онемение конечностей и парестезии.

Можно ли принимать метронидазол во время беременности? Нет! Метронидазол оказывает тератогенное действие и противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

ЙОДОХИНОЛ℞

Каков механизм действия этого препарата? Не изучен.

Каково его применение? Бессимптомный амёбиаз.

Каковы его побочные эффекты?
- Головная боль.
- Лихорадка.
- Диарея, тошнота, рвота.

ТЕТРАЦИКЛИН

Каков механизм действия препарата? Тетрациклин — антибиотик, подавляющий нормальную микрофлору кишечника и соответственно лишающий возбудителя основного источника питания. Непосредственно на амёбу тетрациклин не действует.

Каков путь его введения? Внутрь.

Какие вещества снижают всасывание тетрациклина? Молочные продукты и антацидные средства, содержащие магний и алюминий, так как вызывают образование хелатных комплексов с тетрациклином.

Существуют ли противопоказания к применению препарата? Да. Он противопоказан детям до 8 лет и беременным.

Каково клиническое применение препарата? Тетрациклин малоэффективен в качестве монотерапии, его часто используют как дополнительное средство в комбинации с другими амёбицидами.

ЭМЕТИН И ДЕГИДРОЭМЕТИН℞

Опишите механизм действия этих препаратов. Они снижают синтез белка, ингибируя движение рибосом по мРНК.

Опишите распределение препаратов в тканях организма. Они равномерно распределяются во всех тканях организма.

Как они элиминируются? Медленно, путём почечной экскреции.

Каково клиническое применение препаратов? Из-за высокой токсичности эметин и дегидроэметин℞ используют только в качестве препаратов резерва для лечения острого кишечного амёбиаза и амёбиаза печени в условиях стационара.

Каковы побочные эффекты препаратов?

- **Кардиотоксичность — аритмии, застойная сердечная недостаточность.**
- **Угнетение нервно-мышечной передачи.**
- **Тошнота.**
- **Головокружение.**
- **Кожные высыпания.**
- **Болезненность в месте введения.**

ХЛОРОХИН

Каково применение этого противомалярийного средства при амёбиазе?

Его используют в комбинации с метронидазолом и дилоксанида фуроатом® для лечения и профилактики амёбных абсцессов печени.

49 Противогельминтные средства

Что такое гельминт?

«Гельминт» в переводе с греческого языка означает «червь».

Как классифицируют гельминтов?

Существует три вида гельминтов:

- нематоды (круглые черви);
- трематоды (сосальщики);
- цестоды (ленточные черви).

Последние две группы гельминтов относятся к типу плоских червей.

Назовите шесть лекарственных средств, применяемых преимущественно при нематодозах?

- Мебендазол.
- Тиабендазол®.
- Альбендазол.
- Пирантел.
- Диэтилкарбамазин.
- Ивермектин[Р] (табл. 49-1).

Таблица 49-1. Средства для лечения гельминтозов

Инвазия	Препарат выбора	Препараты резерва
Круглые черви (нематоды)		
Ascaris lumbricoides (аскарида)	Пирантел или мебендазол	Альбендазол,[2] пиперазин* или левамизол[2]
Trichiurus trichiura (власоглав)	Мебендазол	Альбендазол[2] или оксантел[Р]/пирантел[1]
Necator americanus (анкилостома), *Ancylostoma duodenale* (анкилостома)	Пирантел[2] или мебендазол	Альбендазол[2] или левамизол[2]
Комплексные инвазии, вызванные *Ascaris spp.*, *Trichuris spp.* и другими анкилостомами	Мебендазол или альбендазол[2]	Оксантел[Р]/пирантел[1]
Комплексные инвазии, вызванные *Ascaris spp.* и другими анкилостомами	Мебендазол или пирантел[2]	Альбендазол[2]

Продолжение табл. 49-1

Strongyloides stercoralis (кишечные угрицы)	Ивермектин[3,Р]	Тиабендазол[®], альбендазол[2,4]
Enterobius vermicularis (острица)	Мебендазол или пирантел	Альбендазол[2]
Trichinella spiralis (трихинелла)	Мебендазол[2,4] или тиабендазол[4,®]; при острых инвазиях применяют также глюкокортикоиды	Альбендазол[4,5]; при острых инвазиях применяют также глюкокортикоиды
Кожный синдром *larva migrans* (дерматит, обусловленный паразитированием в коже личинок гельминтов)	Альбендазол[5] или ивермектин[2,Р]	Тиабендазол[®]
Висцеральный синдром *larva migrans*	Тиабендазол[5,®] или альбендазол[2]	Мебендазол[2,4] или ивермектин[4,Р]
Angiostrongylus cantonensis	Левамизол[2,4] или тиабендазол[4,®]	Альбендазол[2,4] или мебендазол[2,4]
Wuchereria bancrofti (филяриатоз), *Brugia malayi* (филяриатоз), тропическая эозинофилия, *Loa loa* (лоаоз)	Диэтилкарбазин[6]	Ивермектин[3,7,Р]
Onchocerca volvulus (онхоцеркоз)	Ивермектин[Р]	Сурамин[7,Р]
Dracunculus medinensis (ришта)	Метронидазол[2]	Тиабендазол[2,®] или мебендазол[2]
Сосальщики (трематоды)		
Schistosoma haematobium (шистосоматоз)	Празиквантел	Метрифонат[1,Р]
Schistosoma mansoni	Празиквантел	Оксамнихин[Р]
Schistosoma japonicum	Празиквантел	–
Clonorchis sinensis (печёночный сосальщик), *Opistorcis spp.*	Празиквантел[2]	Альбендазол[2,4] или мебендазол[2,4]
Paragonimus westermani (лёгочный сосальщик)	Празиквантел[2]	Битионол[7]
Fasciola hepatica (печёночный сосальщик овцы)	–	Празиквантел[2,8] или эметин и дегидроэметин[7,Р]

Окончание табл. 49-1

Fasciolopsis buski (большой желудочный сосальщик)	Празиквантел[2]	Тетрахлорэтилен[1,9]
Heterophyes heterophyes, *Metagonimus yokogawai* (малый желудочный сосальщик)	Празиквантел[2]	Тетрахлорэтилен[1,9]
Ленточные черви (цестоды)		
Taenia saginata (бычий цепень)	Празиквантел[2]	Мебендазол[2,4]
Diphyllobothrium latum (широкий лентец)	Празиквантел[2]	–
Taenia solium (свиной цепень)	Празиквантел[2]	–
Цистицеркоз (личиночная стадия свиного цепня)	Альбендазол	Празиквантел[2]
Hymenolepis nana (карликовый цепень)	Празиквантел[2]	–
Hymenolepis diminuta (крысиный цепень), *Dipylidium caninum*	Празиквантел[2]	–
Echinococcus granulosus, *Echinococcus multilocularis*	Альбендазол	Мебендазол[2,8]

[1] Не используют в США, но доступны в некоторых других странах.

[2] Используют в США, но по другим показаниям.

[3] В США выпускаются компанией Merck Sharpe&Dohme.

[4] Эффективность не изучена.

[5] Применяют в США.

[6] В США выпускаются компанией Wyeth-Ayerst Laboratories.

[7] В США имеются только в Службе по контролю препаратов для лечения болезней, вызываемых паразитами (Parasitic Disease Drug Service), Отделении паразитарных болезней (Parasitic Diseases Branch), Центре по контролю за заболеваниями и профилактике (Centers for Disease Control and Prevention) (Атланта).

[8] Малоэффективны.

[9] Ветеринарный препарат, у людей не применяют.

(Публикуется с разрешения авторов Katzung B.G.: *Basic and Clinical Pharmacology*. — 7th ed. — Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998. — P. 863–864.)

Назовите препарат, применяемый при цестодозах и трематодозах.

Празиквантел.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕМАТОДОЗАХ

МЕБЕНДАЗОЛ

При каких глистных инвазиях применяют мебендазол?

Мебендазол является средством выбора при инвазиях, вызванных острицами (*Enterobius vermicularis*) и власоглавом (*Trichuris trichiura*). Он также эффективен в отношении *Necator americanus* и *Ascaris lumbricoides* (анкилостомы).

Каков механизм действия препарата?

Мебендазол нарушает синтез микротрубочек паразита и снижает усвоение глюкозы.

Каков путь введения препарата?

Внутрь. Препарат практически не оказывает резорбтивного действия.

Безопасен ли мебендазол для беременных?

Нет! В экспериментах на животных было показано, что препарат оказывает тератогенное действие, поэтому он противопоказан беременным. Вообще большинство противогельминтных средств небезопасны для беременных.

Каковы побочные эффекты мебендазола?

Побочные эффекты обычно слабо выражены. Наиболее распространены расстройства ЖКТ (тошнота и рвота). Может вызывать внутрипечёночный холестаз.

ТИАБЕНДАЗОЛ

Каков механизм действия препарата?

Тиабендазол®, как и мебендазол, взаимодействует с тубулином паразитов и нарушает полимеризацию микротрубочек.

Каков путь введения препарата?

Внутрь.

Каково клиническое применение препарата?

- Инвазии, вызванные *Strongyloides stercoralis* (кишечными угрицами).
- Кожный синдром *larva migrans*, вызванный *Ancylostoma spp.*
- Висцеральный синдром *larva migrans*, вызванный *Toxocara spp.*

Каковы наиболее выраженные побочные эффекты препарата?

- Со стороны ЦНС — шум в ушах и заторможенность.
- Со стороны ЖКТ — диарея, тошнота, рвота.
- Эффекты, обусловленные смертью паразитов, — лихорадка, озноб, увеличение лимфатических узлов, синдром Стивенса–Джонсона (редко).

АЛЬБЕНДАЗОЛ

Что представляет собой препарат? Относительно современный препарат широкого противогельминтного спектра действия, который наряду с мебендазолом и тиабендазолом® относится к бензимидазолам.

Каково клиническое применение препарата? В США препарат используют преимущественно при цистицеркозе и эхинококкозе. Также препарат применяют при инвазиях, вызванных *Toxocara canis.*

Каков механизм действия препарата? Альбендазол нарушает усвоение глюкозы, что приводит к истощению запасов энергии паразита.

Каковы побочные эффекты альбендазола? Он вызывает умеренно выраженные побочные эффекты (тошноту, рвоту, головокружение). При лечении нейроцистицеркоза могут возникать спутанность сознания, судороги и гипертермия.

ПИРАНТЕЛ

Каково клиническое применение препарата? Пирантел применяют при аскаридозе. Кроме того, он активен в отношении остриц и анкилостом.

Каков механизм действия пирантела? Механизм действия связан с деполяризующим блоком нервно-мышечной передачи у гельминтов, что обусловлено непрерывной стимуляцией никотиновых холинорецепторов. Конечный результат — паралич паразита.

Каковы побочные эффекты препарата? Побочные эффекты, как правило, скоропреходящи и включают тошноту, рвоту, головную боль и кожную сыпь.

ДИЭТИЛКАРБАМАЗИН

Каковы показания к применению этого препарата? Диэтилкарбамазин — препарат выбора для лечения филяриатоза, вызванного *Wuchereria bancrofti.* Также служит препаратом резерва для лечения онхоцеркоза.

Каков механизм его действия? Точный механизм действия неизвестен; предполагается, что диэтилкарбамазин снижает мышечную активность гельминтов.

Каковы побочные эффекты препарата? Токсические эффекты, как правило, слабо выражены, но могут включать головную боль, тошноту и рвоту. У больных онхоцеркозом диэтилкарбамазин может стать причиной реакции Маззотти. Этот симптом развивается в результате гибели паразитов и характеризуется зудом, увеличением лимфатических узлов, гипотензией и тахикардией.

ИВЕРМЕКТИН[Р]

Каково клиническое применение препарата? Ивермектин[Р] является препаратом выбора при онхоцеркозе (речной слепоте, вызванной *Onchocerca volvulus*) и стронгилоидозе (вызванном *Strongyloides stercoralis*).

Каков механизм действия препарата? Препарат усиливает ГАМК-ергическую передачу нервных импульсов, что приводит к иммобилизации гельминтов. Пиперазин[А] — ещё одно противогельминтное средство, действующее подобным образом. Препарат применяют при аскаридозе (инвазиях, вызванных *Ascaris lumbricoides*).

Влияет ли ивермектин[Р] на ГАМК-рецепторы человека? Нет. В организме человека ГАМК-рецепторы локализованы только в мозге, куда ивермектин не проникает благодаря наличию гематоэнцефалического барьера.

Каковы побочные эффекты препарата? Лихорадка, головная боль, головокружение и зуд. Эти симптомы кратковременны и могут быть устранены с помощью соответствующих лекарственных средств.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТРЕМАТОДОЗАХ И ЦЕСТОДОЗАХ

ПРАЗИКВАНТЕЛ

Каково клиническое применение препарата? Празиквантел является препаратом выбора при шистосомозе, а также инвазиях, вызванных ленточными червями (цистицеркозы) и сосальщиками (трематодозы).

Каков механизм действия препарата? В механизме действия празиквантела важную роль играет повышение под его влиянием проницаемости клеточных мембран паразитов для ионов кальция. Препарат вызывает сокращение мускулатуры паразитов, переходящее в спастический паралич, что ведёт к их гибели.

Каков путь введения препарата?	Внутрь. Празиквантел быстро всасывается после введения и проникает в ЦНС.
Как метаболизируется препарат?	Празиквантел метаболизируется в печени и выводится с мочой.
Каковы побочные эффекты препарата?	Сонливость, головокружение, тошнота и головная боль.

НИКЛОЗАМИД

Что это за препарат?	Препарат применяют преимущественно при цестодозах. В современной клинической практике в США препарат не используют, так как было обнаружено, что он может спровоцировать цистицеркоз у пациентов, инфицированных *T. Solium.*

50 Противовирусные средства

Что такое вирус?

Вирус — облигатный внутриклеточный паразит. Метаболизм вирусов, например синтез белков и ДНК, полностью зависит от клетки-хозяина.

Все ли вирусные инфекции поддаются лекарственному лечению?

Нет. Большинство препаратов действуют неизбирательно в отношении вируса и клетки-хозяина, поэтому обладают значительным токсическим действием на организм человека.

Перечислите стадии репликации вируса.

- Абсорбция и проникновение в клетку хозяина.
- Синтез ранних неструктурных белков, например РНК-полимеразы.
- Синтез РНК или ДНК.
- Синтез поздних структурных белков.
- Сборка вирусных частиц.

Антивирусные средства обычно угнетают одну из этих стадий (рис. 50-1).

Как легче всего запоминать противовирусные препараты?

Классифицируя их в зависимости от действия на определённые вирусы.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЯХ

Назовите пять препаратов, используемых для лечения герпетической и цитомегаловирусной инфекций.

- Фоскарнет натрия.
- Ганцикловир.
- Йдоксуридин[Р].
- Видарабин[®].
- Ацикловир.
- Цидофовир[Р].

Назовите вирусы, входящие в семейство *Herpesviridae*.

- Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов.
- Вирус ветряной оспы.
- Цитомегаловирус.
- Вирус Эпстайна–Барр.

Рис. 50-1. Локализация действия некоторых противовирусных средств.

АЦИКЛОВИР

Что представляет собой ацикловир?

Ацикловир — аналог гуанина.

Каков механизм действия этого препарата?

Ацикловир под действием вирусной тимидинкиназы превращается в ацикловир-монофосфат. Затем ферменты клетки-хозяина превращают это вещество сначала в ди-, а затем в трифосфат. Активное соединение — ацикловир-трифосфат — встраивается в вирусную ДНК, что приводит к преждевременной терминации репликации (рис. 50-2). Так как первая стадия активации ацикловира протекает под действием вирусных ферментов, препарат практически не влияет на неинфицированные клетки. Это обусловливает избирательную активность ацикловира в отношении инфицированных клеток.

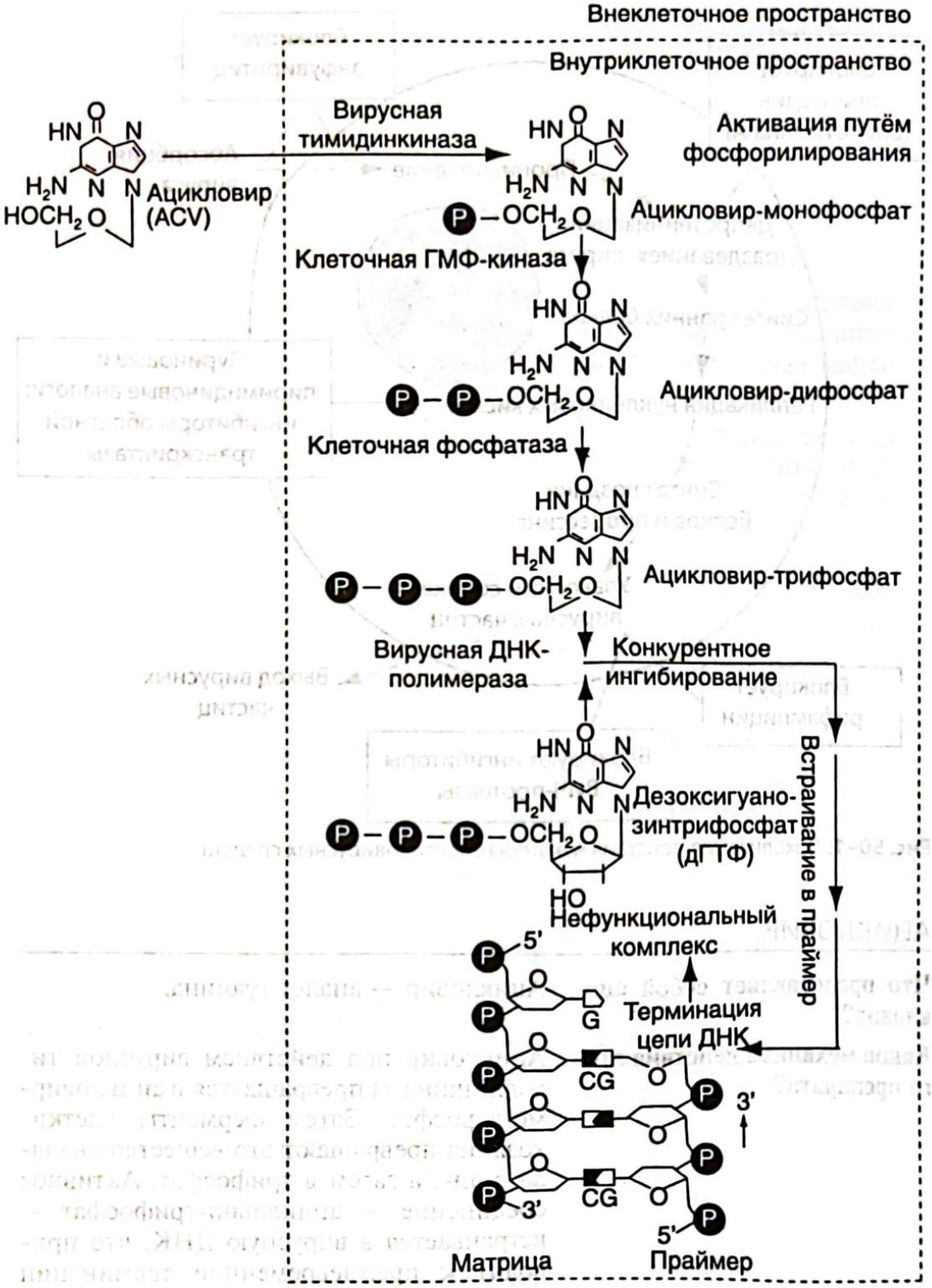


Рис. 50–2. Превращение ацикловира в ацикловир-трифосфат, ведущее к терминации цепи ДНК. В неинфицированных клетках превращение препарата в фосфорилированное производное почти или совсем не происходит. Таким образом, ацикловир избирательно активируется в клетках, инфицированных вирусом герпеса, который кодирует соответствующую тимидинкиназу. Встраивание ацикловира-трифосфата в праймер во время репликации вирусной ДНК приводит к терминации цепи и формированию неактивного комплекса с вирусной ДНК-полимеразой. (Публикуется с разрешения авторов из Hardman J.G., Limbird L.E. et al. *Goodman and Gilman's The Pharmacological* Basis of Thera-peutics. — 9th ed. — New York: McGraw-Hill, 1996. — P. 1195.)

Каково клиническое применение ацикловира?

- При инфекции, вызываемой вирусом простого герпеса 1-го типа (поражает эпителий полости рта, лица, глаз, кожи, пищевода и нейроны головного мозга).
- При инфекции, вызываемой вирусом простого герпеса 2-го типа (поражает гениталии, прямую кишку, кожу, руки и мозговые оболочки).
- При ветряной оспе, которую вызывает *Varicella zoster virus*.

Назовите современные аналоги ацикловира.

Фамцикловир — эффективен при рецидивирующем генитальном герпесе. **Пенцикловир** — препарат для местного применения. **Валацикловир** — большая продолжительность действия.

Каковы пути введения препарата?

Внутрь, внутривенно, местно.

Опишите метаболизм ацикловира.

Ацикловир частично метаболизируется до 9-карбоксиметилгуанида и выводится через почки.

Как развивается устойчивость к ацикловиру?

Происходят мутации вирусной тимидинкиназы.

Безопасно ли применение препарата при беременности?

Нет. Ацикловир секретируется в грудное молоко и выступает в качестве потенциального мутагена.

Каковы побочные эффекты ацикловира?

Побочные эффекты зависят от пути введения препарата.

При внутривенном введении — почечная недостаточность и нейротоксическое действие (бредовое состояние, тремор, судороги).

При приёме внутрь — диарея и головная боль.

При местном применении — раздражение кожи.

ГАНЦИКЛОВИР

Что представляет собой ганцикловир?

Ганцикловир, как и ацикловир, представляет собой аналог гуанина. (Ганцикловир — аналог гуанина.)

Каков механизм действия ганцикловира?

Механизм действия ганцикловира аналогичен таковому у ацикловира. Активная форма (трифосфат) препарата ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Он также встраивается в вирусную ДНК и подавляет элонгацию цепи.

Каковы показания к его применению?

Это препарат выбора для лечения ретинитов (воспаления сетчатки глаза), пневмонии и эзофагитов, вызванных цитомегаловирусами. Препарат также используется для профилактики цитомегаловирусной инфекции после трансплантации органов.

Каковы пути введения препарата?

Внутрь или внутривенно. Он хорошо проникает в ЦНС. **Валганцикловир** — эфир L-валина и ганцикловира — является пролекарством. Наиболее целесообразно применять внутрь.

Как метаболизируется ганцикловир?

Большая часть препарата выводится в неизменном виде с мочой.

Каковы его побочные эффекты?

- Угнетение функций костного мозга.
- Эффекты со стороны ЦНС (от умеренных головных болей до судорог).
- Лихорадка.
- Нарушение функций печени.
- Расстройства ЖКТ.

ТРИФЛУРИДИН℞

Что представляет собой трифлуридин?

Трифлуридин — это аналог тимина.

Каков механизм действия препарата?

Трифлуридин℞ превращается в трифосфат под действием клеточных ферментов и встраивается в ДНК, делая её более подверженной разрывам.

Каково клиническое применение препарата?

Лечение кератитов, вызванных вирусами простого герпеса и оспенной вакцины.

Каковы способы применения препарата?

Трифлуридин℞ применяют только в виде глазных капель или мазей.

Каковы побочные эффекты трифлуридина℞?

Раздражение конъюнктивы и светобоязнь.

ФОСКАРНЕТ НАТРИЯ

К какому классу соединений относится препарат?

Фоскарнет натрия не относится к аналогам нуклеозидов. Это аналог пирофосфоната, и он не требует фосфорилирования для активации.

Каков механизм его действия?

Этот препарат ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, взаимодействуя с участком связывания пирофосфата. Кроме того, фоскарнет натрия ингибирует обратную ВИЧ-транскриптазу.

Каков путь введения фоскарнета натрия? Только внутривенно. Он проникает в ЦНС.

Каково клиническое применение препарата? Фоскарнет натрия применяют для лечения цитомегаловирусных инфекций, включая ретинит, при неэффективности ганцикловира. Ранее фоскарнет натрия применяли также для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и *Varicella zoster virus*, устойчивыми к ацикловиру.

Как метаболизируется фоскарнет натрия? Он выводится через почки преимущественно в неизменённом виде.

Как развивается устойчивость к фоскарнету натрия? Происходят точечные мутации вирусной ДНК-полимеразы.

Каковы побочные эффекты фоскарнета натрия?

- Нефротоксическое действие.
- Нарушения электролитного обмена — гипокальциемия и гипомагниемия.
- Судороги и другие эффекты со стороны ЦНС, такие как тремор и головная боль.

ЦИДОФОВИР℞

Опишите механизм действия препарата. Цидофовир℞ является аналогом цитозина, который активируется киназой клеток хозяина, а не вирусными ферментами. Активная форма препарата встраивается в вирусную ДНК и нарушает элонгацию цепи.

Каковы показания к его применению? Цитомегаловирусные ретиниты у ВИЧ-инфицированных пациентов. Препарат эффективен даже в отношении вирусов, устойчивых к ганцикловиру и фоскарнету. Ещё один препарат, который применяют в случае неэффективности других противовирусных средств, — **фомивирсен℞**. Препарат ингибирует вирусную мРНК. Побочные эффекты со стороны глаз включают витрит (воспаление стекловидного тела) и увеит (воспаление радужной оболочки).

Каков путь введения препарата? Наиболее распространённый путь введения цидофовира℞ — внутривенно.

Каковы его побочные эффекты? Нефротоксическое действие, нейтропения. Для снижения нефротоксичности цидофовира℞ применяют пробенецид℞.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Какие препараты применяют при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ)?

- Амантадин.
- Ремантадин[Р].
- Рибавирин.
- Осельтамивир.
- Занамивир.

АМАНТАДИН И РЕМАНТАДИН

Что представляют собой амантадин и ремантадин[Р]?

Амантадин и его производное ремантадин[Р] — это трициклические амины особой структуры.

Каков механизм действия этих препаратов?

Они препятствуют депротеинизации («раздеванию») вирусных частиц.

Что такое депротеинизация («раздевание») вирусной частицы?

Вирус проникает в клетки, образуя эндосомы — окружённые мембраной вакуоли, содержащие вирусные частицы. Для того чтобы вирус потерял свою оболочку («раздевание»), необходимо закисление среды внутри эндосомы. После этого генетический материал вируса попадает в цитоплазму клетки.

Каково действие этих препаратов на вирусные эндосомы?

Амантадин и ремантадин[Р] блокируют матриксный белок М2, который необходим для образования эндосомы. Они также действуют как слабые основания, что препятствует закислению среды эндосомы.

Каково клиническое применение этих препаратов?

Амантадин и ремантадин[Р] применяют в основном для профилактики инфекции вирусом гриппа А у пожилых и иммунокомпромиссных людей.

Каков путь введения препаратов?

Амантадин и ремантадин[Р] хорошо всасываются при приёме внутрь.

Как метаболизируются препараты?

Амантадин метаболизируется в малой степени, в то время как ремантадин[Р] интенсивно преобразуется в печени. Оба препарата выводятся через почки.

Каковы их побочные эффекты?

Бессонница, головокружение и атаксия. Эти симптомы менее характерны для ремантадина[Р], так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер.

РИБАВИРИН

Опишите этот препарат. Рибавирин является синтетическим аналогом гуанозина.

Каков механизм действия рибавирина? Механизм действия препарата не до конца изучен, но предполагается, что он снижает активность синтеза ГТФ, блокирует 5'-кэпирование вирусной мРНК и нарушает функционирование вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы некоторых вирусов.

Каковы основные показания к применению препарата? Лечение бронхиолита и пневмонии, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, у детей.

Какие дополнительные показания к применению имеет этот препарат? Рибавирин является также препаратом выбора при тяжёлых формах гриппа, лихорадки Ласса и гепатита С (в комбинации с интерфероном).

Каковы пути введения препарата? Рибавирин эффективен при приёме внутрь, внутривенном введении и применении в виде аэрозолей.

Каковы побочные эффекты рибавирина? Дозозависимая транзиторная гемолитическая анемия и повышение концентрации билирубина.

Можно ли назначать препарат беременным? Нет! Он оказывает тератогенное действие.

ОСЕЛЬТАМИВИР, ЗАНАМИВИР

Каково применение этих препаратов? Эти препараты применяют при гриппе типов А и В. Они наиболее эффективны при использовании в первые 24 ч от начала заболевания.

Каков механизм их действия? Они ингибируют фермент нейраминидазу. Это приводит к нарушению распространения вируса.

Каковы их побочные эффекты? **Осельтамивир**: при приёме внутрь — расстройства ЖКТ.

Занамивир применяют в виде аэрозоля, может вызвать бронхоспазм.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

ИНТЕРФЕРОНЫ

Что такое интерфероны?

Интерфероны — это семейство естественных гликопротеинов или цитокинов, которые оказывают противовирусное действие. Механизм действия по-прежнему остаётся предметом изучения.

Каковы показания к применению интерферонов?

Остроконечная кондилома.

Хронические гепатиты B и C.

Саркома Капоши.

Волосатоклеточный лейкоз.

Каковы их побочные эффекты?

Наиболее распространённый эффект — острый гриппоподобный синдром, проявляющийся головными болями, лихорадкой и мышечными болями. Однако интерфероны могут также оказывать нейротоксическое и кардиотоксическое действие, вызывать дисфункцию щитовидной железы и угнетать функции костного мозга.

ДРУГИЕ СРЕДСТВА

Назовите препараты, применяемые для лечения вирусных гепатитов.

- Адефовир[р].
- Ламивудин.
- Рибаварин.

Каков механизм действия адефовира[р]?

Препарат превращается в трифосфат под действием киназ клетки хозяина и затем встраивается в вирусную ДНК, нарушая элонгацию цепи. Адефовир[р] эффективен при гепатите типа B, резистентном к ламувидину.

Каковы побочные эффекты этих препаратов?

Нефротоксическое действие и повреждение тубулярного аппарата почек.

Ламивудин и рибавирин описаны в других разделах этой главы. Действие интерферона описано также в гл. 40 «Иммуномодуляторы».

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА

Что такое синдром приобретённого иммунодефицита?

Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) вызван вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и характеризуется снижением числа $CD4^+$-лимфоцитов менее 200 на кубический миллиметр и развитием оппортунистических инфекций.

Как подсчитывают число $CD4^+$-лимфоцитов?

Число лейкоцитов × % лимфоцитов × % $CD4^+$-лимфоцитов.

Чем отличается ВИЧ от других вирусов?

ВИЧ относится к ретровирусам. Проникнув в клетку-хозяина, он подвергается обратной транскрипции и встраивается в её ДНК.

Назовите два показателя, которые помогают определить риск перехода ВИЧ-инфекции в СПИД.

Число $CD4^+$-лимфоцитов и полимеразная цепная реакция на ВИЧ-РНК, которую обычно обозначают как вирусную нагрузку.

Для чего нужно измерение вирусной нагрузки?

Это позволяет прогнозировать прогрессирование ВИЧ-инфекции в СПИД, а также необходимо для контроля лечения.

Что такое ВААРВТ?

Это аббревиатура высокоактивной антиретровирусной терапии. Это комбинация препаратов разных групп, которая служит современным стандартом лечения СПИДа.

Какие два вирусных фермента инактивируют противоретровирусные средства?

- Обратная транскриптаза (ревертаза).
- ВИЧ-протеаза.

Каково действие обратной транскриптазы?

Она превращает вирусную РНК в ДНК.

Каково действие ВИЧ-протеазы?

Фермент гидролизует вирусный пептид на более мелкие структурные белки. Таким образом, фермент необходим для созревания вирусных частиц.

Каковы типы ингибиторов обратной транскриптазы?

- Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы — нуклеозидные и нуклеотидные аналоги.
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

Приведите примеры препаратов группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

- Зидовудин.
- Диданозин.
- Залцитабин.
- Ставудин.
- Ламивудин.
- Абакавир.
- Тенофовир*.
- Эмтрицитабин*.

Опишите зидовудин и ставудин.

Структурные аналоги тимидина.

Опишите диданозин.

Структурный аналог аденозина.

Опишите залцитабин, ламивудин и эмтрицитабин[P].

Структурные аналоги цитозина. Эмтрицитабин[P] — фтористое производное ламивудина.

Опишите абакавир.

Структурный аналог гуанозина.

Опишите тенофовир[P].

Это первый апробированный нуклеотидный, а не нуклеозидный аналог. Исходное соединение уже имеет одну фосфатную группу, поэтому в клетке происходит его двойное, а не тройное фосфорилирование.

Каков механизм действия этих препаратов?

Они фосфорилируются киназами клетки-хозяина и затем встраиваются в вирусную ДНК с участием обратной транскриптазы. Встроившись в вирусную ДНК, они блокируют элонгацию цепи. Также они непосредственно ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ.

Все ли препараты этой группы гепатотоксичны?

Да. Исключение составляют **ламивудин** и **абакавир**. Гепатотоксичность потенциально смертельна, поэтому во время лечения необходимо проводить контроль печёночных проб.

Чем отличаются эти препараты друг от друга?

Главным образом фармакокинетикой. Эмтрицитабин[P] имеет длительный период полужизни и поэтому его принимают один раз в сутки, что выделяет этот препарат среди других антиретровирусных средств. Ламивудин и эмтрицитабин[P] также могут применяться при гепатите В.

Каковы побочные эффекты зидовудина?

Анемия, нейтропения, головная боль, миалгия.

Каковы побочные эффекты диданозина?

Острый панкреатит, тяжёлая периферическая нейропатия, тошнота и рвота.

Каковы побочные эффекты залцитабина и ставудина?

Болезненная сенсорная периферическая нейропатия.

Каковы побочные эффекты ламивудина?

Это один из самых малотоксичных нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Возможны головные боли и нейтропения.

Каковы побочные эффекты абакавира?

Главные побочные эффекты — расстройства ЖКТ, головная боль и головокружение. Редко наблюдают реакции гиперчувствительности.

Каковы побочные эффекты тенофовира[р] и эмтрицитабина[р]?

Тенофовир[р] — расстройства ЖКТ.

Эмтрицитабин[р] — наиболее распространены тошнота, рвота и головные боли, но возможны также гиперпигментация подошв и ладоней, гепатомегалия и лактоацидоз.

НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Невирапин.
- Делавирдин[р].
- Эфавиренз.

Опишите механизм действия этих препаратов.

Эти препараты также ингибируют обратную ВИЧ-транскриптазу, однако связываются с ней на других участках в отличие от нуклеозидных ингибиторов. Ненуклеозидные ингибиторы не требуют фосфорилирования для своей активации.

Каковы пути введения препаратов?

Внутрь. Их комбинируют с другими антиретровирусными средствами, так как при монотерапии к ним очень быстро развивается устойчивость.

Каков метаболизм этих препаратов?

С помощью системы цитохрома Р450. Невирапин индуцирует эту систему, в то время как другие препараты ингибируют её. Поэтому эти препараты имеют обширные лекарственные взаимодействия с другими средствами.

Какие из этих препаратов можно использовать при беременности?

Невирапин при беременности снижает риск инфицирования плода от матери. Остальные препараты при беременности противопоказаны.

Каков главный побочный эффект ненуклеозидных ингибиторов?

Кожные высыпания.

Какие ещё побочные эффекты есть у этих препаратов?

Невирапин — острые реакции, такие как синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, гепатотоксичность.

Делавирдин[р] — головная боль, головокружение, тошнота.

Эфавиренз — эффекты со стороны ЦНС — головокружение, головная боль, кошмарные сновидения.

ИНГИБИТОРЫ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ

Приведите примеры препаратов этой группы.

- Саквинавир.
- Ритонавир.
- Индинавир.
- Нелфинавир.
- Фосампренавир.
- Лопинавир/ритонавир.
- Атазанавир.

Каков механизм действия этих препаратов?

Эти препараты ингибируют ВИЧ-протеазу, необходимую для гидролиза вирусного полипротеина на важные структурные и ферментные (обратная транскриптаза, ВИЧ-протеаза) компоненты.

Каков путь введения препаратов?

Внутрь. Ввиду низкой биодоступности **лопинавир** комбинируют с **ритонавиром**, который также можно использовать одновременно с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы для повышения их биодоступности. Продукты с высоким содержанием жиров могут уменьшать всасывание ингибиторов ВИЧ-протеазы.

Как метаболизируются препараты?

Препараты интенсивно метаболизируются системой цитохрома P450. Они являются мощными ингибиторами этой системы, поэтому существует огромное количество лекарственных взаимодействий между ингибиторами ВИЧ-протеазы и другими средствами. В наибольшей степени этот эффект выражен у **ритонавира**.

Назовите по крайней мере четыре препарата, которые не следует комбинировать с ингибиторами ВИЧ-протеазы.

- Варфарин.
- Рифампицин.
- Мидазолам.
- Фенобарбитал.

Что можно предпринять для снижения резистентности к этим препаратам?

Кобминировать эти препараты друг с другом. Резистентность может развиваться за счёт мутаций ВИЧ-протеазы. Формирование резистентности к одному из ингибиторов ВИЧ-протеазы не приводит к формированию перекрёстной резистентности ко всем остальным.

Каковы побочные эффекты этих препаратов?

Все препараты этой группы могут вызывать расстройства ЖКТ (тошноту, рвоту, диарею, боли в желудке), снижение толерантности к глюкозе, гиперлипидемию, парестезию и перераспределение жиров (лунообразное лицо, бизоний горб), напоминающее таковое при синдроме Иценко–Кушинга.

Индинавир может стать причиной обструктивной нефропатии, нефролитиаза и гипербилирубинемии. **Ампренавир®** может вызывать кожную сыпь. **Атазанавир** способен вызывать гипербилирубинемию, а также увеличивать продолжительность интервала *P–R* на ЭКГ. Однако в отличие от других препаратов он мало влияет на липидный профиль.

ИНГИБИТОРЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ

Какой современный препарат предотвращает слияние ВИЧ с клеткой-хозяином?

Только **энфувиртид.**

Каков механизм действия этого препарата?

Для проникновения ВИЧ в клетку-хозяина необходимо изменение конформации вирусной частицы, которое обеспечивает вирусный трансмембранный гликопротеин gp41. Энфувиртид блокирует гликопротеин gp41, при этом вирус теряет способность к изменению конформации. Это препятствует адгезии вирусных частиц и их проникновению в клетки.

Это препарат выбора для лечения ВИЧ-инфекции?

Нет. Это весьма дорогой препарат. В силу этого и некоторых других факторов энфувиртид назначают только при неэффективности других антиретровирусных средств.

Каков путь введения препарата?

Подкожно 2 раза в сутки.

Каковы нежелательные свойства препарата?

Реакции в месте введения.

СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Какие вакцины необходимо назначать ВИЧ-инфицированным?

Вакцины для профилактики пневмококковой пневмонии, вирусных гепатитов и гриппа.

Какие вакцины нельзя назначать ВИЧ-инфицированным?

Живые вакцины, например вакцину для профилактики ветряной оспы и полиомиелитную вакцину для приёма внутрь.

Профилактику каких инфекций необходимо проводить ВИЧ-инфицированным?

Пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii.*

Инфекция, вызванная *Mycobacterium avium.*

Туберкулёз.

Каковы показания к профилактике пневмоцистной пневмонии?

- До установления диагноза.
- Число $CD4^+$-лимфоцитов менее 200 на кубический миллиметр.
- Кандидоз полости рта.
- Беспричинная фебрильная лихорадка (выше 38 °C) в течение 2 нед и более.

Какие препараты применяют для профилактики пневмоцистной пневмонии?

- Триметоприм/сульфаметоксазол.
- Дапсон.
- Пентамидин в виде аэрозоля.

Каковы показания к профилактике инфекции, вызванной *Mycobacterium avium*?

- Число $CD4^+$-лимфоцитов менее 50 на кубический миллиметр.
- До установления диагноза.

Какие препараты применяют для профилактики инфекции, вызванной *Mycobacterium avium*?

- Кларитромицин.
- Азитромицин.
- Рифабутин.

Каковы показания к профилактике туберкулёза?

- Туберкулиновая кожная проба (реакция Манту) не менее 5 мм.
- До получения положительной реакции Манту при отсутствии лечения.
- Прямой контакт с больным открытой формой туберкулёза.

Какие препараты применяют для профилактики туберкулёза?

- Изониазид.
- Рифампицин.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Какие препараты применяют при пневмоцистной пневмонии?

- **Триметоприм/сульфаметоксазол** (препарат выбора).
- **Пентамидин.**
- **Атовахон®.**

Какие препараты применяют при инфекциях, вызванных *Toxoplasma spp.*?

Комбинации **пириметамин/сульфадиазин** или **пириметамин/клиндамицин.**

Какие препараты применяют при кандидозе пищевода (*Candida albicans*)?

- Флуконазол.
- Кетоконазол.
- Амфотерецин В.

Какие препараты применяют при инфекции, вызванной *Mycobacterium avium*?

Макролиды (**кларитромицин** или **азитромицин**) в комбинации с одним из следующих препаратов.

- Этамбутол.
- Ципрофлоксацин.
- Амикацин.

Какие препараты применяют при криптококкозе *Cryptococcus spp.*?

- Амфотерецин В.
- Флуконазол.
- Итраконазол.

Какие препараты применяют при цитомегаловирусной инфекции?

- Ганцикловир.
- Фоскарнет натрия.

СРЕДСТВА ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В каких жидкостях организма обнаруживают ВИЧ?

В крови, семенной жидкости, влагалищном секрете, спинномозговой, синовиальной, плевральной, перикардиальной и околоплодной жидкостях.

В каких жидкостях ВИЧ отсутствует?

В фекалиях, носовом отделяемом, мокроте, слюне, поте, слёзной жидкости, моче и рвотных массах.

Какой препарат эффективен при вторичной профилактике ВИЧ-инфекции?

Зидовудин.

Какие препараты следует назначить пациенту для предотвращения инфицирования при случайном применении шприца, ранее использованного ВИЧ-инфицированным?

- Зидовудин.
- Ламивудин.
- Индинавир.

В какой период после экспозиции необходимо начать приём этих препаратов?

Так скоро, как это только возможно; желательно в течение 1–2 ч после экспозиции.

51 Средства, применяемые при туберкулёзе и проказе

Какое заболевание занимает первое место в мире по смертности от инфекционных заболеваний?

Туберкулёз.

ТУБЕРКУЛЁЗ

Какие микроорганизмы вызывают туберкулёз?

Туберкулёз вызывают микобактерии (*Mycobacterium tuberculosis*).

Почему туберкулёз с трудом поддаётся лечению?

Существует несколько осложняющих факторов.

- *Mycobacterium tuberculosis* — могут иметь не только внеклеточную, но и внутриклеточную локализацию.
- Микобактерии размножаются очень медленно. Следовательно, инфекция, как правило, имеет хроническое течение, а лечение может длиться до 2 лет.
- У возбудителя быстро развивается устойчивость к лекарственным средствам.

Почему для лечения туберкулёза применяют комбинированное лекарственное лечение?

Использование комбинированной лекарственной терапии замедляет появление резистентных штаммов микроорганизмов.

Назовите пять препаратов первого ряда для лечения туберкулёза.

- Изониазид.
- Рифампицин.
- Пиразинамид.
- Этамбутол.
- Стрептомицин.

ИЗОНИАЗИД

Каков механизм действия этого препарата?

Предполагается, что изониазид ингибирует ферменты микобактерий **редуктазу еноил-ацил-переносящего белка (InhA)** и **синтетазу β-кетоацил-переносящего белка (KasA)**. Эти ферменты необходимы для синтеза миколевых кислот — одного из компонентов клеточной стенки микобактерий.

Каковы пути введения препарата?

Препарат хорошо всасывается при приёме внутрь и парентеральном введении. Антацидные средства, содержащие алюминий, нарушают всасывание изониазида.

Как развивается устойчивость к изониазиду?

Происходят точковые мутации или делеция в гене *katG*, что приводит к снижению синтеза ферментов, в отношении которых изониазид проявляет активность. Мутации фермента InhA также могут стать причиной лекарственной устойчивости.

Опишите распределение препарата в тканях организма.

Изониазид проникает во все жидкости организма, во внутриклеточное пространство и в участки казеозного некроза тканей. Следовательно, изониазид активен в отношении внутриклеточно расположенных микобактерий туберкулёза.

Опишите метаболизм препарата.

Изониазид метаболизируется в печени путём N-ацетилирования. Скорость ацетилирования различна у разных людей в зависимости от генетических особенностей. Метаболизм изониазида может происходить быстро (1 ч) или медленно (3 ч).

Как изониазид влияет на систему цитохрома P450?

Изониазид ингибирует эту систему, поэтому увеличивает концентрацию в плазме крови таких средств, как фенитоин, бензодиазепины и варфарин.

Опишите нежелательные свойства препарата.

Периферические невриты. Чаще всего выражаются в виде парестезии рук и стоп. Предполагают, что это вызвано связыванием и блокированием пиридоксина (витамина B_6) изониазидом. Назначение витамина B_6 помогает устранить эти симптомы.

Гепатотоксическое действие. Препарат может вызывать острую желтуху и гепатит. В связи с этим следует контролировать функциональные пробы печени.

Кожные высыпания.

У пациентов, склонных к судорогам, возможны неврологические осложнения (конвульсии).

В каких случаях возможно самостоятельное применение изониазида?

Как правило, изониазид комбинируют с другими препаратами. Однако изониазид применяют в качестве монотерапии для профилактики инфекции при положительной кожной пробе и при непосредственном контакте с больными открытой формой туберкулёза.

Можно ли назначать изониазид при беременности? Нет! Препарат проходит через плаценту и может вызывать периферические невриты у новорождённых.

РИФАМПИЦИН

Каков механизм действия препарата? Рифампицин ингибирует β-субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Он подавляет синтез РНК, нарушая стадию инициации. **Рифабутин** и **рифапентин** входят в ту же группу, что и рифампицин, и действуют по тому же механизму.

Опишите метаболизм препарата. Рифампицин метаболизируется системой цитохрома P450 и индуцирует её. Поэтому для поддержания терапевтической концентрации в крови такие препараты, как кетоконазол и варфарин, следует вводить в более высоких дозах. Рифабутин, в отличие от рифампицина, не индуцирует систему цитохрома P450, поэтому его можно назначать ВИЧ-инфицированным пациентам, принимающим ингибиторы ВИЧ-протеазы.

В каких случаях назначают рифабутин? Его используют для профилактики инфекции, вызванной *Mycobacterium avium*. Лечение этой инфекции проводят путём комбинированной терапии этамбутолом, рифабутином и кларитромицином или азитромицином.

Назовите дополнительные показания к применению рифампицина (помимо туберкулёза). Профилактика менингита, вызванного *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*.

Проказа — в комбинации с дапсоном.

Болезнь легионеров — в комбинации с эритромицином.

Опишите всасывание и распределение препарата в организме. Рифампицин всасывается при приёме внутрь. Он хорошо проникает во все ткани и жидкости организма, включая ЦНС.

Как развивается устойчивость к рифампицину? Посредством снижения проницаемости клеточной мембраны для препарата или из-за мутаций ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

Перечислите главные побочные эффекты препарата.

Окрашивание в красно-оранжевый цвет мочи, пота, слёзной жидкости и других биологических жидкостей.

Кожные высыпания, лихорадка, тошнота и рвота — наиболее распространённые эффекты.

Гриппозный синдром, проявляющийся ознобом, лихорадкой и миалгией; возможен у пациентов, принимавших рифампицин один или два раза в неделю.

ПИРАЗИНАМИД

Каково применение этого препарата?

В качестве краткого (≤6 мес) курса противотуберкулёзной терапии в комбинации с изониазидом и рифампицином.

Опишите всасывание и распределение этого препарата в тканях организма.

Пиразинамид всасывается при приёме внутрь и проникает практически во все ткани организма, включая ЦНС.

Опишите механизм действия препарата.

Предполагается, что мишенью пиразинамида служит ген микобактериальной синтетазы жирных кислот I, которая необходима для синтеза миколевых кислот.

Какие побочные эффекты вызывает пиразинамид?

Гепатотоксическое действие. Подагра из-за нарушения секреции мочевой кислоты. Артралгия и миалгия (наиболее распространённые эффекты).

ЭТАМБУТОЛ

Каково клиническое применение этого препарата?

Этамбутол применяют при туберкулёзе (инфицирование *M. tuberculosis*), кроме того, он может применяться при инфицировании *M. avium* и *M. kansasii*.

Каков механизм действия этого препарата?

Этамбутол ингибирует фермент арабинозилтрансферазу, который отвечает за синтез арабиногалактана — важного компонента клеточной стенки микобактерий.

Опишите всасывание и распределение препарата в организме.

Он хорошо всасывается при приёме внутрь и распределяется по всем тканям, включая ЦНС.

Какое действие оказывает этамбутол на микобактерии?

Этамбутол — единственный препарат первого ряда, обладающий бактериостатическим действием.

Каковы побочные эффекты препарата?

Неврит зрительного нерва и другие нарушения зрения (снижение остроты зрения, сниженное восприятие зелёного и красного цветов).

Подагра из-за нарушения секреции мочевой кислоты.

Кожные высыпания и лихорадка.

СТРЕПТОМИЦИН

Более подробно свойства этого препарата описаны в главе 44 «Антибиотики, нарушающие синтез белка».

К какой группе антибиотиков относится стрептомицин?

Стрептомицин относится к аминогликозидным антибиотикам.

Каков механизм действия препарата?

Стрептомицин связывается с 30S субъединицей рибосом, нарушая считывание генетического кода.

Назовите показания к применению стрептомицина.

Лечение тяжёлых форм туберкулёза в комбинации с другими препаратами первого ряда.

Каковы побочные эффекты препарата?

Ототоксическое действие.

Нефротоксическое действие (обычно обратимое).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЁЗА

Как лучше начинать лечение активного туберкулёза?

С двухмесячного курса **пиразинамида, изониазида, этамбутола** и **рифампицина** и четырёхмесячного курса **изониазида** и **рифампицина**. Таким образом, начальный курс лечения составляет полгода.

Назовите препараты второго ряда, используемые для лечения туберкулёза.

- Этионамид.
- Аминосалициловая кислота.
- Циклосерин.
- Фторхинолоны (мокси- или гатифлоксацин).
- Макролиды (азитромицин).

Почему эти препараты относят к препаратам второго ряда?

Они менее эффективны и более токсичны или они активны лишь в отношении атипичных штаммов микобактерий. Их используют только при непереносимости пациентом препаратов первого ряда или при инфицировании резистентными штаммами.

ПРОКАЗА

Какие микроорганизмы вызывают проказу?

Mycobacterium leprae.

Каковы фармакотерапевтические возможности лечения проказы?

Дапсон, клофазимин и рифампицин. Как правило, эти три препарата используют в комбинации.

ДАПСОН

Каков механизм действия препарата?

Механизм действия дапсона напоминает механизм действия сульфаниламидов. Он ингибирует синтез фолиевой кислоты бактериальной клеткой, действуя как конкурентный антагонист ПАБК.

Каков способ введения препарата?

Внутрь.

Опишите метаболизм препарата.

Он подвергается ацетилированию в печени.

Каково применение этого препарата?

Дапсон комбинируют с рифампицином. Дапсон также применяют для профилактики и лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.

Каковы его побочные эффекты?

- Расстройства ЖКТ.
- Метгемоглобинемия.
- Гемолиз (дозозависимый) у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Лекарственная красная волчанка.

ПРОКАЗА

Какие микроорганизмы вызывают проказу?	*Mycobacterium leprae.*
Каковы фармакотерапевтические возможности лечения проказы?	Дапсон, клофазимин и рифампицин. Как правило, эти три препарата используют в комбинации.

ДАПСОН

Каков механизм действия препарата?	Механизм действия дапсона напоминает механизм действия сульфаниламидов. Он ингибирует синтез фолиевой кислоты бактериальной клеткой, действуя как конкурентный антагонист ПАБК.
Каков способ введения препарата?	Внутрь.
Опишите метаболизм препарата.	Он подвергается ацетилированию в печени.
Каково применение этого препарата?	Дапсон комбинируют с рифампицином. Дапсон также применяют для профилактики и лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.
Каковы его побочные эффекты?	• Расстройства ЖКТ. • Метгемоглобинемия. • Гемолиз (дозозависимый) у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. • Лекарственная красная волчанка.

Раздел XI Токсикология

Раздел XI ТОКСИКОЛОГИЯ

52 Токсикология

Что такое токсикология?

Токсикология — это наука, изучающая нежелательные действия химических и физических агентов на биологические системы.

Перечислите шесть шагов лечения отравлений.

- Стабилизация состояния пациента (оказание первой медицинской помощи по схеме ABC).
- Определение токсина (с помощью скрининга).
- Предупреждение всасывания токсина (промывание желудка, использование активированного угля и другие подобные процедуры).
- Проведение специфической антитоксической терапии.
- Увеличение выведения токсина (с помощью изменения pH мочи, гемодиализа).
- Контроль за состоянием пациента.

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ РАСПРОСТРАНЁННЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Перечислите признаки и симптомы отравления β-адреноблокаторами.

- Тошнота.
- Рвота.
- Гипотензия.
- Брадикардия.
- Угнетение ЦНС.

Какова тактика лечения отравлений β-адреноблокаторами?

- Промывание желудка.
- **Глюкагон** внутривенно 5–10 мг, затем 1–5 мг/ч.
- Если гемодинамические последствия брадикардии сильно выражены, назначают **атропин** или проводят кардиостимуляцию.
- Внутривенное введение жидкостей и сосудосуживающих средств для устранения гипотензии.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Каковы признаки и симптомы отравления бензодиазепинами?

Слабость, атаксия и (в тяжёлых случаях) кома и угнетение дыхания.

Передозировка бензодиазепинов редко приводит к летальному исходу.

Какова тактика лечения отравлений бензодиазепинами?

- Поддерживающее лечение (кислород, внутривенное введение жидкостей).
- **Активированный уголь** в первые 4 ч после отравления.
- **Флумазенил** — конкурентный антагонист бензодиазепиновых рецепторов.

Каков режим дозирования флумазенила?

Препарат вводят возрастающими дозами (0,2; 0,3 и 0,5 мг) внутривенно с интервалом 1 мин до достижения желаемого эффекта или при достижении общей дозы 3–5 мг.

Почему не следует назначать флумазенил в случае комбинированной передозировки бензодиазепинов с другими препаратами?

Это может вызвать судороги, если передозировка бензодиазепинов произошла на фоне приёма психостимуляторов. **Флумазенил** также вызывает судороги у пациентов, длительно применявших бензодиазепины.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Каковы признаки и симптомы отравления блокаторами кальциевых каналов?

- Брадикардия.
- Гипотензия.
- Угнетение ЦНС.
- Запор.

Какова тактика лечения отравлений блокаторами кальциевых каналов?

- Поддерживающая терапия.
- Промывание желудка, затем активированный уголь. Нельзя назначать сироп **ипекакуаны** (вызывает рвоту).
- Введение 10% раствора **кальция хлорида** внутривенно 0,2 мл/кг в течение 5 мин.
- **Атропин, глюкагон** или кардиостимуляция при выраженных гемодинамических последствиях брадикардии.
- Сосудосуживающие средства или применение интрааортального насоса при стойкой артериальной гипотензии.

АЦЕТАМИНОФЕН (ПАРАЦЕТАМОЛ)

Каковы признаки и симптомы отравления парацетамолом?

Тошнота, рвота, анорексия и диафорез. В первые 24–48 ч после введения препарата, когда гепатотоксическое действие ещё не проявляется, признаки отравления отсутствуют.

Что такое номограмма Румэка–Мэтью?

Это график, с помощью которого по уровню парацетамола в плазме крови пациента можно оценить возможную выраженность гепатотоксического действия и необходимость назначения антитоксической терапии.

С какого момента после отравления следует определять концентрацию парацетамола в плазме крови и отмечать эти значения на номограмме для сопоставления значений?

Между 4 и 24 ч от момента поступления вещества.

Каково лечение отравлений парацетамолом?

- Симптоматическая терапия и контроль функций сердечно-сосудистой системы.
- Назначение активированного угля в течение 1–2 ч после введения препарата.
- Ведение ацетилцистеина в соответствии с номограммой Румэка–Мэтью.

Как дозируют ацетилцистеин?

Нагрузочная доза 140 мг/кг внутрь, поддерживающая — 70 мг/кг внутрь через каждые 4 ч (всего 17 доз).

ЦИАНИДЫ

Какое действие оказывают цианиды на организм человека?

Цианиды ингибируют цитохромоксидазу и таким образом нарушают транспорт электронов в митохондриях, что приводит к угнетению тканевого дыхания (тканевой гипоксии).

Каковы признаки и симптомы отравления цианидами?

- Тошнота.
- Рвота.
- Тахикардия.
- Гипертензия.
- Аритмия.
- Апноэ.
- Респираторный дистресс-синдром взрослых.
- Кома.

Какой характерный запах имеет иногда выдыхаемый пациентом воздух?

Запах горького миндаля.

Какова тактика лечения отравлений цианидами?

- Промывание желудка.
- Антитоксическая терапия: ингаляция амилнитрита, внутривенно 3% раствор нитрита натрия и 25% раствор тиосульфата натрия.
- Интенсивная кислородотерапия.

Каков механизм действия нитритов при отравлении цианидами?

Нитриты вызывают метгемоглобинемию. Цианиды обладают более высоким сродством к метгемоглобину, чем к цитохромоксидазе; следовательно, цианиды высвобождаются из соединения с цитохромоксидазой и тканевое дыхание восстанавливается.

ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ

Каков наиболее распространённый источник отравлений этиленгликолем?

Антифриз, жидкость для мытья стёкол.

Каковы признаки и симптомы отравления этиленгликолем?

- Тошнота.
- Рвота.
- Боли в животе.
- Атаксия.
- Судороги.
- Кома.

Какова тактика лечения отравлений этиленгликолем?

- Внутривенно 5–10% раствор этанола в 5% растворе глюкозы*, или 20–30% раствор этанола внутрь. Концентрацию этанола в крови необходимо поддерживать на уровне не менее 100 мг/дл.
- В случае возникновения острой почечной недостаточности — гемодиализ.
- Пиридоксин (витамин B_6) внутривенно 50 мг каждые 6 ч.
- Тиамин внутримышечно 100 мг каждые 6 ч.
- Фолиевая кислота внутрь 1 мг в день. Активированный уголь НЕ адсорбирует этиленгликоль.

ИЗОНИАЗИД

Каковы признаки и симптомы отравления изониазидом?

- Тошнота.
- Рвота.
- Головокружение.
- Невнятная речь.
- Заторможенность.
- Печёночная недостаточность.
- Судороги.
- Кома.

Какова тактика лечения отравлений изониазидом?

- Промывание желудка.
- Активированный уголь.
- Пиридоксин внутривенно 5 г и диазепам для устранения судорог.
- В тяжёлых случаях — гемодиализ.

ИЗОПРОПИЛОВЫЙ СПИРТ

Где содержится изопропиловый спирт?

В антифризе и антисептических растворах.

Каковы признаки и симптомы отравления изопропиловым спиртом?

- Тошнота.
- Рвота.
- Боли в животе.
- Атаксия.
- Угнетение дыхания.

Какова тактика лечения отравлений изопропиловым спиртом?

- Промывание желудка.
- Поддерживающая терапия — внутривенное введение жидкостей и натрия гидрокарбоната для устранения ацидоза.
- В случае возникновения острой почечной недостаточности — гемодиализ.

Активированный уголь НЕ адсорбирует изопропиловый спирт.

ЛИТИЙ

Каковы признаки и симптомы отравления литием?

- Заторможённость.
- Расстройства артикуляции.
- Бред.
- Судороги.
- Кома.

Какова тактика лечения отравлений литием?

- Промывание желудка, сифонные клизмы.
- Внутривенное введение жидкостей.
- Назначение натрия полистирола сульфоната.
- В тяжёлых случаях — гемодиализ.

Активированный уголь НЕ адсорбирует соли лития.

МЕТАНОЛ

Где содержится метанол?

В антифризе, растворителях и контрафактных (самодельных) алкогольных напитках.

Каковы признаки и симптомы отравления метанолом?

- Тошнота.
- Рвота.
- Боли в животе.
- Затуманенность зрения.
- Слепота.
- Судороги.
- Кома.

Какова тактика лечения отравлений метанолом?

- Внутривенно 5–10% раствор этанола в 5% растворе декстрозы или внутрь 20–30% раствор этанола. Концентрацию этанола в крови необходимо поддерживать на уровне не менее 100 мг/дл.
- В случае возникновения острой почечной недостаточности — гемодиализ.
- Тиамин и фолиевая кислота.

Активированный уголь НЕ адсорбирует метанол.

ОПИОИДЫ

Каковы признаки и симптомы отравления опиоидами?

- Миоз.
- Изменение психического состояния.
- Брадикардия.
- Угнетение дыхания.
- Гипотермия.

Какова тактика лечения отравлений опиоидами?

Внутривенно 2 мг налоксона — препарат действует непродолжительно и может потребоваться повторное введение (до полного выведения опиоида).

САЛИЦИЛАТЫ

Каковы ранние и поздние нарушения кислотно-щелочного балланса при отравлении салицилатами?

Ранние: тахипноэ и вторичный газовый алкалоз.

Поздние: метаболический ацидоз.

Каковы признаки и симптомы отравления салицилатами?

- Тошнота.
- Рвота.
- Шум в ушах.
- Гипертермия.
- Коагулопатия.
- Гипогликемия.
- Острая почечная недостаточность.
- Кома.

Как определяется тяжесть отравления?

Путём определения концентрации вещества в плазме крови. При концентрации до 3 ммоль/л симптомы отравления отсутствуют; при концентрации 3–7 ммоль/л симптомы варьируют от средних до умеренно выраженных; концентрация выше 7 ммоль/л соответствует тяжёлому отравлению.

Какова тактика лечения отравлений салицилатами?

- Промывание желудка.
- Активированный уголь.
- Форсированный диурез с подщелачиванием мочи до pH = 8 для увеличения выведения салицилатов с мочой.
- В тяжёлых случаях — гемодиализ.

ТЕОФИЛЛИН

Каковы признаки и симптомы отравления теофиллином?

- Тошнота.
- Рвота.
- Раздражительность.
- Тахипноэ.
- Тахикардия.
- Гипотензия.
- Аритмии.

При какой концентрации теофиллина в крови возникают судороги и аритмии?

От 40 до 60 мг/л (терапевтические концентрации находятся в диапазоне 10–20 мг/л).

Какова тактика лечения отравлений теофиллином?

1. Промывание желудка.
2. Активированный уголь.
3. В тяжёлых случаях — гемодиализ (в случае острого отравления — при концентрации вещества более 80 мг/л; в случае длительного приёма — при концентрации более 60 мг/л).
4. β-Адреноблокаторы для устранения тахикардии и гипотензии.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Назовите признаки и симптомы отравления трициклическими антидепрессантами.

При умеренной передозировке преобладают антихолинергические эффекты: мидриаз, галлюцинации, задержка мочеотделения, гипертензия и тахикардия.

При тяжёлом отравлении: угнетение ЦНС, судороги, гипотензия и кардиотоксичность.

При увеличении продолжительности комплекса QRS свыше 0,1 с повышен риск развития судорог и сердечных аритмий.

Как можно определить степень передозировки?

По концентрации препарата в плазме крови.

- Концентрация менее 1000 нмоль/л находится в пределах терапевтической широты.
- Концентрация выше 3300 нмоль/л соответствует тяжёлой передозировке.

Какова тактика лечения отравлений трициклическими антидепрессантами?

- Промывание желудка.
- Активированный уголь.
- Поддерживающая терапия — поддержка дыхания (интубация), ЭКГ-мониторинг и внутривенное введение жидкостей.
- Норэпинефрин, фенилэфрин или допамин при гипотензии.
- Фенитоин и диазепам при судорогах.

Применение сиропа ипекакуаны в качестве рвотного средства при отравлении трициклическими антидепрессантами противопоказано.

ХЕЛАТИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ТЯЖЁЛЫЕ МЕТАЛЛЫ

Что такое хелатирующее соединение?

Хелатирующее соединение — это молекула с двумя или более электроотрицательными группами, которые связывают токсичные металлы в стабильный комплекс. Такой комплекс обладает относительно меньшей токсичностью и увеличивает выведение токсина через почки и с фекалиями. Хелатирующие соединения применяют при отравлениях тяжёлыми металлами.

Назовите пять наиболее часто используемых хелатирующих соединений.

- Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА)[Р].
- Димеркапрол[Р].
- Пеницилламин.
- Дефероксамин.
- Сукцимер[Р]

ЭДТА[Р]

Каково основное применение ЭДТА[Р]?

Лечение отравления свинцом.

Каковы пути введения ЭДТА[Р]?

Парентерально (внутривенно или внутримышечно).

Каковы наиболее важные побочные эффекты ЭДТА[Р]?

Нефротоксическое действие (обратимое).

Почему следует использовать динатрий-кальциевую соль ЭДТА[Р]?

Так как натриевая соль ЭДТА[Р] вызывает острую гипокальциемию.

ДИМЕРКАПРОЛ[Р]

Для чего изначально был предложен димеркапрол[Р]?

Как антидот люизита — мышьяковистого боевого отравляющего вещества. Старое название — английский антилюизит.

Каково применение димеркапрола[Р]?

При отравлении ртутью, мышьяком, свинцом и кадмием.

Как следует вводить препарат?

Внутримышечно.

Каковы противопоказания к применению димеркапрола[Р]?

Одновременное введение препаратов железа (димеркапрол[Р] образует с железом токсичный комплекс).

При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

При аллергии на арахисовое масло (димеркапрол[Р] вводят в растворе арахисового масла).

ПЕНИЦИЛЛАМИН

Каковы показания к применению пеницилламина?

При отравлении медью (болезнь Вильсона–Коновалова), свинцом, мышьяком, ртутью и золотом, а также при ревматоидном артрите и цистинурии.

Каков путь введения пеницилламина?

Внутрь (это единственное хелатирующее соединение для взрослых, применяемое внутрь).

Каковы побочные эффекты пеницилламина?

Кожные высыпания.

Лихорадка.

Лейкопения.

Тромбоцитопения, напоминающая реакцию гиперчувствительности на пенициллин.

В редких случаях развиваются апластическая анемия, синдром Стивенса–Джонсона, системная красная волчанка.

ДЕФЕРОКСАМИН

Каково применение дефероксамина?

Острое отравление железом (солями железа).

Каково введение дефероксамина?

Парентерально.

Связывается ли препарат с железом гема и цитохромом?

Да, но в незначительной степени.

Каковы побочные эффекты дефероксамина?

Нейротоксическое действие.

Нарушение функций печени и почек.

Острая коагулопатия.

При быстром внутривенном введении препарата происходит высвобождение гистамина и возможен гипотонический шок.

ТЯЖЁЛЫЕ МЕТАЛЛЫ

Мышьяк

Где содержится мышьяк?

Органические соединения мышьяка распространены повсеместно в окружающей среде.

Неорганические соединения мышьяка — инсектициды, фунгициды, родентициды, вещества, используемые в производстве стекла.

Мышьяковистый газ образуется при плавлении металлов и при получении силиконовых микрочипов и освинцовывании.

Каково действие мышьяка на организм человека?	Он нарушает окислительное фосфорилирование.
Каковы признаки и симптомы острого отравления мышьяком?	**Расстройства ЖКТ** — тошнота, рвота, стул в виде рисового отвара. **Со стороны сердечно-сосудистой системы** — гипотензия и аритмии. **Со стороны ЦНС** — судороги и кома. **Со стороны крови** — гемолиз и угнетение функций костного мозга. **Со стороны почек** — острый канальцевый некроз и олигурия.
Перечислите признаки и симптомы хронического отравления мышьяком.	Полиневриты. Изменения кожи — эритродермия, гиперкератоз, полосы Олдрича—Месса (поперечные белые полосы на ногтях).
Какой характерный запах имеет выдыхаемый воздух при остром отравлении мышьяком?	Чесночный запах.
Как установить диагноз «отравление мышьяком»?	По концентрации в плазме крови.
Какова тактика лечения острого отравления мышьяком?	1. Промывание желудка. 2. Димеркапрол® или пенициламин. 3. При почечной недостаточности — гемодиализ.

Свинец

В чём содержится свинец?	Встречается повсеместно. До 1978 г. соли свинца добавляли в краски.
Как свинец попадает в организм?	При вдыхании солей свинца или приёме внутрь.
Отличаются ли симптомы при хроническом отравлении свинцом у детей и взрослых?	**У детей** — боли в желудке, анемия и субклинические эффекты со стороны ЦНС (умственная отсталость и сниженная обучаемость). **У взрослых** — боли в желудке, анемия, периферическая нейропатия, атаксия, потеря памяти и заболевания почек.
Какая форма отравления встречается наиболее часто — острая или хроническая?	Хроническая форма отравления.
Как устанавливают диагноз?	По концентрации в плазме крови.
Какова тактика лечения отравлений свинцом?	• Нейтрализация источника отравления. • Если свинец был принят внутрь, проводят промывание желудка.

- ЭДТА℞, димеркапрол℞, пеницилламин или сукцимер℞ (дефероксамин — единственное хелатирующее соединение, которое не применяют при отравлении свинцом).

Ртуть

В чём содержится ртуть?
В батареях, термометрах и зубных пломбах.

Подтверждена ли возможность отравления ртутью, содержащейся в зубных пломбах?
Нет.

Как попадает ртуть в организм человека?
При вдыхании паров ртути. Но она может всасываться и при приёме внутрь или через кожу.

Каковы признаки и симптомы острого отравления ртутью?
Расстройства ЖКТ — тошнота и рвота.

Боли в груди и затруднённое дыхание, вторичные воспаления дыхательных путей и интерстициальный пневмонит.

Эффекты со стороны ЦНС — тремор, повышенная возбудимость и бредовое состояние.

Перечислите признаки и симптомы хронической интоксикации ртутью.
Эффекты со стороны ЦНС — те же, что при остром отравлении.

Расшатывание зубов, гингивиты и стоматиты.

Повышенное слюноотделение.

Как устанавливают диагноз?
По концентрации в плазме крови.

Какова тактика лечения отравлений ртутью?
- Нейтрализация источника отравления.
- Промывание желудка при заглатывании ртути.
- Димеркапрол℞, пеницилламин или сукцимер℞.

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОЗДУХА

Перечислите основные вещества, загрязняющие воздух в промышленно развитых странах, и коротко опишите их.
- Оксид углерода (50%) — бесцветный, без запаха.
- Оксид серы — бесцветный.
- Оксид азота — газ коричневого цвета.
- Озон.
- Углеводороды — бесцветны.

ОКСИД УГЛЕРОДА (CO)

Как образуется CO?

При сжигании ископаемого топлива и курении сигарет.

Как угарный газ действует на организм человека?

CO вызывает тканевую гипоксию, так как имеет высокое сродство к гемоглобину — в 200 раз выше, чем у кислорода.

Каковы симптомы отравления CO?

- Головная боль.
- Спутанность сознания.
- Снижение остроты зрения.
- Потеря сознания (когда 40% гемоглобина превращается в карбоксигемоглобин).
- Кома.

Какова тактика лечения отравления углекислым газом?

- Нейтрализация источника CO.
- Кислородотерапия 100% кислородом. Гипербарическая оксигенация ускоряет элиминацию CO.

ДИОКСИД СЕРЫ (SO_2)

Как образуется диоксид серы?

- При сгорании ископаемого топлива.
- В производстве серной кислоты.
- Входит в состав хладоагентов.

Как действует SO_2 на организм человека?

Он образует серную кислоту при контакте с влажными слизистыми оболочками.

Каковы признаки и симптомы отравления SO_2?

Раздражение конъюнктивы и бронхов.

Носовые кровотечения.

Поздний отёк лёгких (при тяжёлом отравлении).

Какова тактика лечения отравления диоксидом серы?

1. Нейтрализация источника отравления.
2. Симптоматическое лечение для устранения раздражения слизистых оболочек.

ДИОКСИД АЗОТА (NO_2)

Какие категории населения подвержены воздействию NO_2?

Сельскохозяйственные рабочие и пожарные. NO_2 образуется при брожении силоса, а также является побочным продуктом горения при пожаре.

Как диоксид азота действует на организм человека?

Он вызывает глубокое раздражение лёгких и отёк лёгочной ткани, а также может вызывать раздражение слизистых оболочек глаз, носа и глотки.

Какова тактика лечения отравления NO_2?

Специфического лечения не существует. Необходимо принять меры по нейтрализации источника загрязнения.

ОЗОН (O_3)

Как образуется озон?

Озон образуется из воды при очищении воздуха и при электродуговой сварке.

Как озон действует на организм человека?

Острое отравление — раздражение и сухость слизистых оболочек.

Хроническое отравление может привести к развитию эмфиземы, бронхитов и фиброзу лёгких.

Какова тактика лечения отравления O_3?

Специфического лечения не существует. Применяют симптоматическое лечение для устранения воспаления и отёка лёгких. Кроме того, необходимо принять меры по нейтрализации источника отравления.

УГЛЕВОДОРОДЫ

Каковы основные источники углеводородов?

Промышленные и бытовые растворители.

Приведите примеры распространённых в быту углеводородов.

Бензол.

Толуол.

Четырёххлористый углерод.

Как углеводороды действуют на организм человека?

Эти вещества угнетают ЦНС, поэтому могут стать причиной тошноты, рвоты, головных болей и комы.

Какие эффекты возникают при воздействии бензола на организм человека?

Угнетение функций костного мозга и панцитопения.

Какова тактика лечения отравлений углеводородами?

Специфических методов воздействия не существует. Применяют симптоматическое лечение и меры по нейтрализации источника отравления.

ИНСЕКТИЦИДЫ

Какие выделяют классы инсектицидов?

Хлорированные углеводороды.

Фосфорорганические соединения.

Вещества растительного происхождения — никотин, ротенон, пиретрум.

ХЛОРИРОВАННЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Как хлорированные углеводороды действуют на организм человека?

Они нарушают физиологическую инактивацию мембран нервных клеток, действуя на натриевые каналы. В итоге возникает неконтролируемая персистенция потенциала действия.

Какова тактика лечения отравлений хлорированными углеводородами?

Специфического лечения не существует. Необходимо изолировать пациентов от источника отравления.

Продолжается ли использование хлорированных углеводородов в качестве инсектицидов?

Нет. Они были сняты с производства из-за длительного периода полураспада (несколько лет) и токсического действия на окружающую среду.

ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Каков механизм действия фосфорорганических соединений?

Они необратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу и повышают концентрацию ацетилхолина в синапсах.

Каковы признаки и симптомы отравления фосфорорганическими соединениями?

Эффекты, связанные со стимуляцией никотиновых холинорецепторов: фасцикуляция, слабость, гипертензия и тахикардия.

Эффекты, связанные со стимуляцией мускариновых холинорецепторов: тошнота, рвота, кишечная колика, недержание мочи и непроизвольный стул, повышенное потоотделение, слюнотечение и миоз.

При остром отравлении — брадикардия, дыхательная недостаточность и гипотензия.

Какова тактика лечения отравлений фосфорорганическими соединениями?

Оказание первой помощи зависит от пути попадания отравляющего вещества в организм.

При всасывании отравляющего вещества через кожу — необходимо снять всю заражённую одежду и тщательно промыть кожу.

При вдыхании — пациента необходимо изолировать от источника отравления.

При проглатывании — сначала следует промыть желудок, затем принять активированный уголь.

После оказания первой помощи можно назначить атропин для устранения эффектов стимуляции мускариновых холинорецепторов (внутривенно 0,5–2 мг каждые 15–20 мин до достижения необходимого эффекта).

Для устранения эффектов стимуляции никотиновых холинорецепторов можно назначить пралидоксим* (1–2 г внутривенно в течение 5–20 мин каждые 4–6 ч до достижения необходимого эффекта). Необходимы поддержание проходимости дыхательных путей и поддерживающая терапия.

ИНСЕКТИЦИДЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Назовите три инсектицида растительного происхождения.	Никотин. Ротенон. Пиретрум.
Каков механизм действия никотина как инсектицида?	Никотин стимулирует никотиновые холинорецепторы, вызывая паралич ганглиев, угнетение ЦНС и нервно-мышечной передачи.
Какова тактика лечения отравления никотином?	Поддерживающая терапия со специфической профилактикой судорог.
Какие эффекты вызывает ротенон?	Расстройства ЖКТ, конъюнктивиты и дерматиты.
Какова тактика лечения отравления ротеноном?	Симптоматическое лечение.
Какие симптомы развиваются при попадании в организм пиретрума?	Контактный дерматит, возбуждение и судороги.
Какова тактика лечения отравления пиретрумом?	Симптоматическое лечение.

ГЕРБИЦИДЫ

Какие два вещества используют в качестве гербицидов?	Паракват. Хлорфеноксиуксусная кислота.
Каким образом паракват попадает в организм человека?	При приёме внутрь.
Каковы признаки отравления паракватом?	Расстройства ЖКТ с кровавым поносом и тошнотой. Дыхательная недостаточность, которая может привести к фиброзу лёгких и летальному исходу в течение 1–2 дней после воздействия токсического вещества.
Существует ли антидот паракватa?	Нет.
Велика ли смертность при употреблении 5 мл параквата и более?	Выше 50%.
Какова тактика лечения отравления паракватом?	Поддерживающая терапия, промывание желудка и активированный уголь.
Каковы основные признаки отравления хлорфеноксиуксусной кислотой?	Кома, гипотония мышц и дерматит.
Какова тактика лечения отравления хлорфеноксиуксусной кислотой?	Лечение включает промывание желудка и поддерживающую терапию.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИДОТЫ

Каковы специфические антидоты следующих веществ?	
Опиоиды	Налоксон
Угарный газ	100% кислород
β-Адреноблокаторы	Глюкагон
Бензодиазепины	Флумазенил
Теофиллин	Эсмолол
Изониазид	Пиридоксин
Этиленгликоль и метанол	Этанол
Дигоксин	Антитела к дигоксину[р]
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (фосфорорганические соединения)	Атропин и пралидоксим[р]
Парацетамол	Ацетилцистеин
Блокаторы кальциевых каналов	Кальция хлорид и глюкагон
Цианиды	Нитриты и тиосульфат натрия
Железо	Дефероксамин
Ртуть, мышьяк и золото	Димеркапрол[р]
Варфарин	Витамин К и свежезамороженная плазма
Гепарин	Протамина сульфат
Нитриты	Метиленовый синий
Медь	Пеницилламин
Свинец	ЭДТА[р], сукцимер[р]
Салицилаты	Защелачивание мочи

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Какие лекарственные средства часто вызывают следующие токсические эффекты?	
Фиброз лёгких	Блеомицин, амиодарон, бусульфан
Гепатит	Изониазид, галотан
Фокальный или обширный некроз печени	Галотан, вальпроевая кислота, парацетамол, *Amanita phalloides*
Анафилактический шок	Пенициллины
Синдром, подобный красной волчанке	Гидралазин, изониазид, прокаинамид, фенитоин
Гемолиз у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Сульфаниламиды, изониазид, аспирин, ибупрофен, примахин, нитрофурантоин, пириметамин, хлорамфеникол

Тромботические осложнения	Оральные контрацептивы (например, эстрогены и прогестины)
Надпочечниковая недостаточность	При отмене глюкокортикоидов (подавление гипоталамо-гипофизарной системы)
Фотосенсибилизация	Сульфаниламиды, амиодарон, тетрациклины
Тубулоинтерстициальные нефриты	Сульфаниламиды, **фуросемид**, **рифампицин**, НПВС (за исключением **аспирина**•)
«Приливы»	Тамоксифен
Гиперемия кожи	**Никотиновая кислота**, блокаторы кальциевых каналов, **аденозин®**, **ванкомицин**
Кардиотоксичность	Доксирубицин, даунорубицин
Агранулоцитоз	Клозапин, карбамазепин, колхицин
Синдром Стивенса–Джонсона	**Этосуксимид**, сульфаниламиды, **ламотриджин**
Цинхонизм	Хинидин, хинин
Тендиниты, разрыв связок и повреждение хряща (у детей)	Фторхинолоны
Дисульфирамподобная реакция	**Метронидазол**, некоторые цефалоспорины, **прокарбазин**, производные сульфанилмочевины
Ототоксичность и нефротоксичность	Аминогликозиды, петлевые диуретики, цисплатин
Лекарственный паркинсонизм	**Галоперидол**, **хлорпромазин**, **резерпин**, **МФТП**
Пируэтные аритмии	Антиаритмики класса III (**соталол**), класса IA (**хинидин**)
Апластическая анемия	**Хлорамфеникол**, **бензол**, НПВС
Нейро- и нефротоксичность	Полимиксины
Псевдомембранозный колит	Клиндамицин, ампициллин
Гинекомастия	Спиронолактон, наперстянка, циметидин, хроническая алкогольная интоксикация, эстрогены, кетоконазол
Атропиноподобный эффект	Трициклические антидепрессанты
Кашель	Ингибиторы АПФ (кроме **лозартана**)
Гиперплазия дёсен	Фенитоин
Несахарный диабет	Литий
Поздняя дискинезия	Нейролептики
Синдром Фанкони	Тетрациклины (с истёкшим сроком годности)

Синдром «серого ребёнка»	Хлорамфеникол
Экстрапирамидные нарушения	Хлорпромазин, тиоридазин, галоперидол
Остеопороз	Глюкокортикоиды, гепарин
Коронароспазм	Кокаин

Публикуется с разрешения авторов из Bhushan V., Le T. First Aid for the USMLE Step 1. — New York: McGraw-Hill, 2005. — P. 334–335.

53 Краткий обзор фармакологии

Данная глава выдержана в следующем формате.

Название лекарственного вещества	Механизм действия. Показания к применению. Побочные эффекты. Другие особенности: специфические свойства лекарственного препарата, такие, как противопоказания, метаболизм или лекарственное взаимодействие (только для некоторых лекарственных средств).

В кратком обзоре фармакологии представлены лишь краткие сведения о наиболее важных лекарственных препаратах. Для получения более подробной информации смотрите главы, указанные в круглых скобках.

ХОЛИНОМИМЕТИКИ (ГЛАВА 6)

ХОЛИНОМИМЕТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Ацетилхолин

Эндогенный агонист холинорецепторов, стимулирующий как мускариновые, так и никотиновые холинорецепторы.

Показания к применению. Иногда этот препарат применяют с целью вызвать миоз в ходе операционного вмешательства по поводу катаракты (вводят непосредственно в глазное яблоко). В целом ацетилхолин применяется редко, так как быстро гидролизуется, однако синтетические производные ацетилхолина, такие как бетанехол, применяются чаще.

Побочные эффекты: чрезмерная стимуляция холинергической иннервации — диарея, повышенное мочевыделение, миоз, бронхоспазм, возбуждение (ЦНС и скелетной мускулатуры), слезо- и слюнотечение.

Бетанехол

Эфир карбаминовой кислоты с высокой мускариновой и низкой никотиновой активностью. При действии препарата повышается сокращение мускулатуры кишечника и мочевого пузыря.

Показания к применению: атония кишечника и мочевого пузыря.

Побочные эффекты: диарея, повышенное мочевыделение, миоз, бронхоспазм, возбуждение (ЦНС и скелетной мускулатуры), слезо- и слюнотечение.

Карбахол

Эфир карбаминовой кислоты, который стимулирует мускариновые и никотиновые холинорецепторы.

Показания к применению: открытоугольная глаукома.

Побочные эффекты: такие же, как у ацетилхолина.

Пилокарпин

Стимулирует в основном мускариновые холинорецепторы.

Показание к применению: глаукома.

Побочные эффекты: нарушения ЦНС (головные боли, нарушения зрения), а также эффекты чрезмерной стимуляции холинергической иннервации (эффекты ацетилхолина).

Метахолин

Эфир холина, стимулирующий преимущественно мускариновые холинорецепторы.

Показание к применению: используется для диагностики астмы и бронхиальной гиперреактивности.

Побочные эффекты: генерализованное стимулирование холинергической системы.

АГОНИСТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Изофлюорат, эхотиофат, паратион

Фосфорорганические соединения, которые связываются с ацетилхолинэстеразой и необратимо ингибируют её (фермент гидролизует ацетилхолин).

Показания к применению: паратион используется как инсектицид. Изофлюорат и эхотиофат иногда применяются для лечения глаукомы и аккомодационной эзотропии.

Побочные эффекты: избыточная стимуляция холинергической системы (эффекты ацетилхолина).

Физостигмин Обратимый ингибитор холинэстеразы, проникающий в ЦНС.

Показания к применению: глаукома, аккомодационная эзотропия, атония кишечника и мочевого пузыря; при передозировке атропина, фенотиазина и трициклических антидепрессантов.

Побочные эффекты: судороги, паралич двигательной мускулатуры, избыточное стимулирование холинергической системы.

Неостигмин Обратимый ингибитор холинэстеразы, не проникающий в ЦНС.

Показания к применению: Миастения *gravis*, паралитическая непроходимость кишечника, задержка мочевыделения, передозировка миорелаксантов недеполяризующего действия, таких как тубокурарин.

Побочные эффекты: избыточное стимулирование холинергической системы (эффекты ацетилхолина).

Эдрофониум Обратимый ингибитор холинэстеразы.

Показания к применению: для диагностики миастении.

Побочные эффекты: избыточное стимулирование холинергической системы.

Пиридостигмин Обратимый ингибитор холинэстеразы, по действию напоминает эдрофониум, но обладает более длительным периодом полужизни.

Показание к применению: миастения *gravis*.

Побочные эффекты: избыточное стимулирование холинергической системы (эффекты ацетилхолина).

ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ (ГЛАВА 7)

Атропин, гоматропин Эти вещества блокируют преимущественно мускариновые холинорецепторы.

Показания к применению: атропин применяется при брадикардии и в качестве антагониста при отравлении фосфорорганическими веществами. Оба препарата применяются в офтальмологии как средства, вызывающие паралич аккомодации и мидриаз.

Побочные эффекты: снижение секреции, нарушение остроты зрения, бред, гипертермия, расширение сосудов кожи. «Сухой, как кость, слепой, как летучая мышь, сумасшедший, как шляпник, горячий, как заяц, и красный, как свёкла».

Скополамин

Неселективный блокатор холинергических рецепторов.

Показания к применению: такие же, как у атропина, кроме того, скополамин эффективен при болезни движения.

Побочные эффекты: такие же, как у атропина.

МИОРЕЛАКСАНТЫ (БЛОКАТОРЫ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСОВ)

Тубокурарин, панкуроний

Антидеполяризующие миорелаксанты. Конкурентно блокируют никотиновые холинорецепторы, препятствуя их стимуляции ацетилхолином.

Показания к применению: используются в комбинации со средствами для наркоза. Применение этих средств позволяет уменьшить дозу средства для наркоза, необходимую для получения достаточного расслабления мышц. Тубокурарин используется охотниками, чтобы парализовать жертву.

Побочные эффекты: блокада вегетативных ганглиев, высвобождение гистамина, что может привести к гипотензии и бронхоспазму.

Сукцинилхолин

Миорелаксант деполяризующего действия, он обратимо связывается с рецепторами ацетилхолина.

Показание к применению: расслабление скелетной мускулатуры во время хирургических операций.

Побочные эффекты: гипотензия, аритмии, препарат может вызывать респираторный коллапс, злокачественную гипертермию.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Гексаметоний, триметафан, никотин

Ганглиоблокаторы блокируют никотиновые рецепторы парасимпатических и симпатических ганглиев.

Показание к применению: раньше использовались при гипертонических кризах.

Побочные эффекты: неселективная парасимпатическая и симпатическая блокада.

АДРЕНОМИМЕТИКИ (ГЛАВА 8)

АГОНИСТЫ α-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Фенилэфрин Агонист α_1-адренорецепторов, который активирует фосфатидил-инозитольный каскадный механизм.

Показания к применению: при заложенности носа, в качестве мидриатика, не вызывающего паралич аккомодации, при гипотензии.

Побочные эффекты: вторичное набухание слизистой оболочки носа и гипертензивная головная боль.

Метоксамин По действию напоминает фенилэфрин, препарат стимулирует α_1-адренорецепторы и активирует инозитольный каскадный механизм.

Показания к применению: гипотензия, пароксизмальная предсердная тахикардия, также используется как мидриатик.

Побочные эффекты: повышение артериального давления может привести к отёку лёгких, кровоизлиянию в мозг или инфаркту миокарда.

Клонидин Стимулирует пресинаптические α_2-адренорецепторы на симпатических нейронах.

Показания к применению: гипертензия, а также лечение синдрома отмены при применении бензодиазепинов и опиоидов.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, сухость во рту, половая дисфункция.

АГОНИСТЫ β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Добутамин Синтетический аналог дофамина, который стимулирует преимущественно β_1-адренорецепторы, но также оказывает слабое действие на β_2-адренорецепторы.

Показание к применению: кратковременное лечение острой сердечной недостаточности.

Побочные эффекты: аритмии, головная боль, гипертензия, учащённое сердцебиение.

Изопротеренол

Стимулирует β_1- и β_2-адренорецепторы.

Показание к применению: лечение брадикардии или блокады сердца.

Побочные эффекты: тахикардия, головная боль, приливы крови, ангинальные боли.

Альбутерол, метапроренол, тербуталин

Стимулирует оба типа β-адренорецепторов, однако более избирателен по отношению к β_2-адренорецепторам.

Показания к применению: лечение астмы и хронических обструктивных заболеваний лёгких, предупреждение преждевременных родов (тербуталин).

Побочные эффекты: тремор, беспокойство, тахикардия.

Другие особенности: системные побочные эффекты минимальны, так как эти препараты обычно принимают ингаляционно.

АГОНИСТЫ α- И β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Норадреналин

Стимулирует α_1-, α_2-, и β_1-адренорецепторы, сосудосуживающее средство, повышает артериальное давление и сердечный выброс и может вызывать рефлекторную брадикардию благодаря активации блуждающего нерва.

Показание к применению: тяжёлая гипотензия как при шоке.

Побочные эффекты: аритмии, угнетение дыхания, головная боль.

Адреналин

Стимулирует все подтипы α- и β-адренорецепторов.

Показания к применению: анафилактический шок, бронхоспазм, используется как средство для лечения заложенности носа и сосудосуживающее средство в офтальмологии в комбинации с местноанестезирующими средствами.

Побочные эффекты: гипертензия, сердечные аритмии, головные боли.

Другие особенности: противопоказан пациентам, принимающим неселективные β-адреноблокаторы (в условиях блокады β-адренорецепторов адреналин стимулирует α-адренорецепторы, что может привести к тяжёлой гипертензии).

Дофамин Нейромедиатор и агонист дофамина, стимулирует α_1, β_1-, и β_2-адренорецепторы.

Показания к применению: для увеличения почечного кровотока и для повышения артериального давления при шоке.

Побочные эффекты: аритмии, угнетение дыхания.

АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Амфетамин Увеличивает высвобождение норэпинефрина и дофамина из терминалей пресинаптического нервного волокна.

Показания к применению: используется для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), нарколепсии, а также может использоваться для подавления аппетита.

Побочные эффекты: спутанность сознания; бессонница, головная боль, возбуждённое состояние, учащение сердцебиения.

Эфедрин Стимулирует высвобождение норэпинефрина из терминалей нервного волокна, но также может прямо стимулировать адренергические рецепторы. *Показания к применению*: лечение энуреза, гипотензии.

Побочные эффекты: аритмии, бессонница.

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ (ГЛАВА 9)

α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Празозин, теразозин, доксазозин Селективные α_1-адреноблокаторы снижают общее периферическое сосудистое сопротивление и способствуют расслаблению гладкой мускулатуры предстательной железы.

Показания к применению: лечение гипертензии, гипертрофии предстательной железы.

Побочные эффекты: гипотензия после первой дозы препарата, потеря сознания, половая дисфункция, заторможённость, сухость во рту.

Фентоламин Обратимый неселективный блокатор α-рецепторов.

Показание к применению: кратковременное лечение гипертензии, вызванной феохромоцитомой.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, импотенция.

Феноксибензамин

Необратимый блокатор α_1- и α_2-адренорецепторов.

Показания к применению: лечение гипертензии, вызванной феохромоцитомой, карциноидный синдром, болезнь Рейно.

Побочный эффект: ортостатическая гипотензия.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Тимолол

Неселективный конкурентный антагонист β-адренорецепторов, используемый только в виде глазных капель.

Показание к применению: глаукома.

Побочные эффекты: такие же, как у пропранолола, но более мягкие, так как у препарата ниже системное всасывание.

Пиндолол

Неселективный антагонист β-адренорецепторов с внутренней симпатомиметической активностью; это означает, что препарат действует и как частичный агонист β-рецепторов.

Показание к применению: лечение гипертензии у пациентов, склонных к брадикардии.

Побочные эффекты: такие же, как у пропранолола.

Метопролол, атенолол, эсмолол, ацетбутолол

Селективные блокаторы β_1-адренорецепторов. *Показания к применению*: лечение гипертензии, стенокардии и аритмий. Атенолол по действию напоминает метопролол, но имеет более высокую продолжительность действия. Эсмолол по эффектам похож на метопролол, но обладает кратковременным действием, его вводят внутривенно во время операций.

Побочные эффекты: такие же, как у пропранолола, но менее выражен бронхоспазм.

Лабеталол

Неселективно блокирует β-адренорецепторы, а также селективно блокирует α_1-адренорецепторы.

Показания к применению: гипертензия, фибрилляция предсердий.

Побочные эффекты: гипотензия, усталость.

СИМПАТОЛИТИКИ

Гуанетидин

Проникает в окончания периферических адренергических нейронов с помощью механизма обратного захвата норэпинефрина и нарушает высвобождение депонированного норэпинефрина.

Показание к применению: раньше использовался для лечения гипертензии.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, половая дисфункция.

Резерпин

Алкалоид раувольфии, который блокирует транспорт норэпинефрина из цитоплазмы во внутриклеточные депонирующие везикулы.

Показание к применению: гипертензия (применяется очень редко).

Побочные эффекты: угнетение ЦНС и брадикардия.

АНКСИОЛИТИКИ, СНОТВОРНЫЕ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 11)

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Диазепам, триазолам, темазепам, альпразолам, флуразепам

Бензодиазепины облегчают взаимодействие ГАМК с $ГАМК_A$-рецепторами, что приводит к гиперполяризации клеточной мембраны и снижению нейрональной возбудимости.

Показания к применению: беспокойство, бессонница, судороги, абстинентный алкогольный синдром. *Побочные эффекты*: сонливость, атаксия, головокружение.

Другие особенности: бензодиазепины отличаются друг от друга главным образом по периоду полужизни.

АНТАГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Флумазенил

Конкурентный антагонист бензодиазепинов к $ГАМК_A$-рецепторам.

Показания к применению: устранение седативного действия бензодиазепинов или их передозировка. *Побочные эффекты* препарат хорошо переносится.

АЗАПИРОНЫ

Буспирон

Частичный агонист серотониновых рецепторов ($5\text{-}HT_{1A}$).

Показание к применению: устранение тревоги с минимальным седативным действием.

Побочные эффекты: головная боль, тошнота, головокружение.

КАРБАМАТЫ

Мепробамат

Механизм действия до конца не изучен, но известно, что препарат действует как депрессант ЦНС.

Показание к применению: успокаивающее действие. *Побочные эффекты*: угнетение дыхания, атаксия.

БАРБИТУРАТЫ

Фенобарбитал, пентобарбитал, тиопентал

Барбитураты увеличивают ГАМК-ергическую межнейрональную передачу, что впоследствии способствует повышению активности CL-каналов и снижению нейрональной возбудимости.

Показания к применению: лечение судорог и тревожных состояний, а также используются как вспомогательные средства при анестезии.

Побочные эффекты: физиологическая и физическая зависимость, угнетение ЦНС, кашель и бронхоспазм.

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 12)

ФЕНОТИАЗИНЫ

Хлорпромазин, прометазин, тиоридазин, флуфеназин, трифлуоперазин

Эти препараты блокируют дофаминовые D_2-рецепторы в мезокортикальной и мезолимбической системах головного мозга.

Показания к применению: используются для лечения шизофрении, неукротимой икоты (хлорпромазин), а также в качестве противорвотных и противозудных средств.

Побочные эффекты: гипотензия, седативный и антихолинергические эффекты.

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКСАНТЕНА

Тиотиксен

Блокируют дофаминовые D_2-рецепторы.

Показание к применению: лечение шизофрении.

Побочные эффекты: экстрапирамидные нарушения, поздняя дискинезия, гипотензия, антихолинергические эффекты.

ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА

Галоперидол, дроперидол

Эти препараты являются высокоэффективными блокаторами D_2-рецепторов в ЦНС.

Показания к применению: шизофрения и другие психотические заболевания, тревожное состояние, а также используется в качестве противозудного средства.

Побочные эффекты: экстрапирамидные нарушения (паркинсонизм, дистония, акатизия), поздняя дискинезия, увеличение массы тела, вызывает бесплодие, антихолинергические эффекты.

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Клозапин

Блокирует дофаминовые D_1- и D_2-рецепторы. *Показание к применению*: шизофрения.

Побочные эффекты: агранулоцитоз, судороги, гипотензия, седативный эффект.

Другие особенности: атипичные антипсихотики имеют низкую вероятность развития экстрапирамидных нарушений.

Рисперидон

Антагонист серотониновых 5-HT_2-рецепторов. *Показание к применению*: шизофрения.

Побочный эффект: гипотензия.

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИЙ (АНТИДЕПРЕССАНТЫ) И МАНИЙ (ГЛАВА 13)

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Имипрамин, амитриптилин, амоксапин, десипрамин, доксепин, тримипрамин, нортриптилин, кломипрамин

Эти препараты ингибируют обратный захват норадреналина и серотонина. Имипрамин и амитриптилин являются прототипами.

Показания к применению: депрессии с клиническими проявлениями, фобии и синдром навязчивых состояний.

Побочные эффекты: постуральная гипотензия, седативный, антихолинергический эффекты (сухость во рту, задержка мочевыделения, тахикардия), аритмии.

Другие особенности: имипрамин используется для лечения энуреза у детей.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

Флуоксетин, сертранил, пароксетин, флувоксамин, тразодон, циталопрам, эсциталопрам

Эти препараты преимущественно ингибируют обратный захват серотонина без значительного влияния на захват норадреналина и дофамина.

Показания к применению: являются препаратами первого ряда для лечения депрессий с клиническими проявлениями. Флуоксетин также используется для лечения синдрома навязчивых состояний.

Побочные эффекты: как правило, препараты хорошо переносятся. Могут вызывать седативный эффект, постуральную гипотензию, тахикардию.

ИНГИБИТОРЫ МАО

Изокарбоксазид, транилципромин, фенелзин

Эти препараты ингибируют МАО-А — фермент, который ответственен за метаболизм серотонина, норадреналина и тирозина.

Показания к применению: препараты второго ряда для лечения депрессий.

Побочные эффекты: при передозировке могут развиться гипертермия, гепатотоксичность, импотенция и гипертонический криз при одновременном употреблении большого количества тирозина.

АТИПИЧНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Бупропион[P]

Механизм действия до конца не изучен.

Показания к применению: лечение депрессий. *Побочные эффекты*: головная боль, тошнота, тахикардия, возбуждённое состояние.

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАНИАКАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Литий

Механизм действия до конца не изучен, предполагается, что литий блокирует фермент инозитол-1-фосфатазу.

Показания к применению: лечение биполярных заболеваний (маниакально-депрессивный психоз), синдром недостаточного выделения антидиуретического гормона.

Побочные эффекты: тремор, тошнота, колики, несахарный почечный диабет, атаксия, судороги, увеличение щитовидной железы.

Другие особенности: противопоказан при беременности. Тиазидные диуретики увеличивают концентрацию лития.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 14)

Фенитоин

Фенитоин связывается с Na^+-каналами и препятствует их открытию (продлевая время их пребывания в инактивированном состоянии), повышает ГАМК-ергический тормозной постсинаптический потенциал.

Показания к применению: лечение тонико-клонических судорог и парциальных судорожных припадков, эпилептического статуса после предварительного введения диазепама; аритмии, вызванные применением сердечных гликозидов (препаратов наперстянки).

Побочные эффекты: гиперплазия дёсен, диплопия, атаксия, фетальный гидантоиновый синдром (характеризуется аномальным ростом и развитием).

Другие особенности: противопоказан при синусовой брадикардии или атриовентрикулярном блоке. Существенно увеличивает активность системы P450.

Вальпроевая кислота

Как и фенитоин, препарат продлевает время пребывания натриевых каналов в инактивированном состоянии, он также может увеличивать концентрацию ГАМК.

Показания к применению: лечение кратковременных, миоклонических судорожных припадков и парциальных судорог.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, седативный эффект, гепатотоксичность, дефекты мозговой трубки.

Другие особенности: противопоказан при беременности.

Фенобарбитал

Длительно действующий барбитурат, усиливающий ГАМК-опосредованное постсинаптическое торможение путём воздействия на ГАМК-рецепторы.

Показания к применению: лечение фибрильных судорог у детей, а также парциальных и тонико-клонических судорог.

Побочные эффекты: угнетение дыхания и сердечной деятельности, седативный эффект, нистагм, психотические реакции, реакции гиперчувствительности.

Примидон

Действует как фенитоин, блокируя Na^+-каналы. *Показания к применению*: препарат замены при парциальных судорогах у взрослых (малых и больших судорожных припадках) и генерализованных тонико-клонических судорогах.

Побочные эффекты: седативный эффект, атаксия, тошнота, рвота, сонливость, редко — синдром Стивенса–Джонсона.

Карбамазепин

Потенцирует синаптическое торможение, блокируя Na^+-каналы.

Показания к применению: карбамазепин является препаратом выбора при парциальных и тонико-клонических судорогах, а также при невралгии тройничного нерва.

Побочные эффекты: гепатотоксическое действие — у пациентов, принимающих препарат, требуется постоянно контролировать печёночные пробы; апластическая анемия, агранулоцитоз.

Этосуксимид

Ингибирует поступление Ca^{2+} через каналы Т-типа в нейроны таламуса.

Показание к применению: препарат выбора при малых эпилептических припадках.

Побочные эффекты: расстройства ЖКТ.

Диазепам, клоназепам

Бензодиазепины потенцируют ГАМК-ергические процессы.

Показания к применению: эпилептический статус. Клоназепам — малые припадки и миоклонус-эпилепсия.

Побочные эффекты: сонливость, седативный эффект.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ГЛАВА 15)

Леводопа/карбидопа

Леводопа проникает через гематоэнцефалический барьер и превращается в дофамин. Карбидопа повышает концентрацию леводопы в ЦНС: карбидопа ингибирует превращение леводопы в периферических тканях, блокируя ДОФА-декарбоксилазу.

Показание к применению: болезнь Паркинсона.

Побочные эффекты: спутанность сознания, бред, галлюцинации, дискинезия, анорексия, тошнота, тахикардия, постуральная гипотензия.

Селегилин

Селективный ингибитор МАО-В, повышает концентрацию дофамина.

Показания к применению: болезнь Паркинсона.

Побочные эффекты: дискинезия, изменение настроения.

Амантадин

Этот противовирусный препарат действует двумя способами: увеличивает высвобождение и снижает обратный захват дофамина в чёрной субстанции. *Показания к применению*: болезнь Паркинсона.

Побочные эффекты: усталость, синюшная окраска ног, известная как сетчатая мраморная кожа (*livedo reticularis*).

Бромокриптин

Алкалоид спорыньи, который действует как мощный агонист пресинаптических дофаминовых D_2-рецепторов.

Показания к применению: болезнь Паркинсона, акромегалия и состояния, обусловленные гиперпролактинемией, такие, как аменорея, галакторея и бесплодие.

Побочные эффекты: гипотензия, расстройства ЖКТ, спутанность сознания и бред.

Бензтропин — Третичный амин, алкалоид, который блокирует высвобождение ацетилхолина из нейронов стриатума. *Показание к применению*: болезнь Паркинсона. *Побочные эффекты*: антихолинергические эффекты.

НЕАЛКАЛОИДНЫЕ АГОНИСТЫ ДОФАМИНА

Прамипексол, ропинирол — *Показания к применению*: они могут применяться и как препараты первого ряда, и как вспомогательные средства для терапии болезни Паркинсона.

Побочные эффекты: сонливость, дискинезия, постуральная гипотензия, галлюцинации.

ИНГИБИТОРЫ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ

Энтакапон, толкапон — *Показание к применению*: используются в качестве вспомогательных средств для лечения болезни Паркинсона. *Побочные эффекты*: дискинезия, галлюцинации, нарушение сна. Толкапон может вызывать острый некроз печени.

АНЕСТЕТИКИ (ГЛАВА 16)

СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Галотан, изофлюран, энфлюран — Механизм действия препаратов не до конца изучен, однако известно, что они увеличивают порог возбуждения нейронов ЦНС.

Показание к применению: анестезия.

Побочные эффекты: злокачественная гипертермия, гепатотоксичность.

СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Тиопентал, тиамилал

Эти препараты являются барбитуратами ультракороткого действия, как и другие барбитураты, они усиливают ГАМК-ергические процессы в ЦНС.

Показание к применению: введение в наркоз. *Побочные эффекты*: бронхоспазм, кашель.

Другие особенности: противопоказаны при острой интермиттирующей порфирии, так как при таком состоянии провоцируется развитие выраженной демиелинизации центральных и периферических нейронов.

Диазепам, мидазолам, лоразепам

Эти бензодиазепины усиливают ГАМК-ергические процессы в ЦНС. *Показания к применению*: могут применяться при манипуляциях, не требующих наркоза с выраженной аналгезией (катетеризация сердца, эндоскопия, кардиоверсия, кардиоверсии и др.), или в комбинации с другими препаратами для введения в наркоз.

Побочный эффект: сильная сонливость.

Пропофол

Механизм действия препарата до конца не изучен. *Показания к применению*: для введения в наркоз и поддержания состояния наркоза, а также при проведении мероприятий интенсивной терапии. *Побочные эффекты*: апноэ, тяжёлая гипотензия.

Морфин, фентанил

Опиоидные анальгетики. Для более подробной информации о механизме действия см. гл. 19 «Опиоидные анальгетики и их антагонисты».

Показания к применению: используются в комбинации со средствами для ингаляционного наркоза в целях усиления анальгетического действия последних. *Побочные эффекты*: острое угнетение дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Кетамин

По структуре напоминает фенциклидин; известен как средство для диссоциативной анестезии, который блокирует рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA). *Показания к применению*: неотложные общехирургические операции, травмы.

Побочный эффект: галлюцинации.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Лидокаин, тетракаин, прокаин, бупивакаин, бензокаин

Эти препараты являются слабыми основаниями, которые нарушают передачу импульсов по нервным волокнам, блокируя Na^+-каналы.

Показания к применению: поверхностная, проводниковая, эпидуральная анестезии.

Побочные эффекты: парестезия, аллергические реакции, брадикардия.

СТИМУЛЯТОРЫ ЦНС (ГЛАВА 17)

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Кофеин, теофиллин, теобромин

Эти препараты повышают содержание цГМФ и цАМФ, ингибируя фосфодиэстеразу и блокируя аденозиновые рецепторы.

Показание к применению: теофиллин используется в качестве бронхолитика при астме.

Побочные эффекты: бессонница, тревожное состояние, тремор, судороги, аритмии.

АМФЕТАМИНЫ

Метилфенидат, метамфетамин, декстроамфетамин

Амфетамины способствуют высвобождению депонированных катехоламинов, в особенности норадреналина и дофамина.

Показания к применению: используются для снижения утомляемости и при нарколепсии, а также применяются для снижения аппетита и при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью.

Побочные эффекты: раздражительность, анорексия, тошнота, учащение сердцебиения, стенокардия.

АЛКОГОЛЬ И СРЕДСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ЗАВИСИМОСТЬ (ГЛАВА 18)

Этанол

Этанол является депрессантом ЦНС, который влияет на ГАМК-рецепторы, увеличивая ГАМК-ергическую передачу.

Показание к применению: при передозировке метанола и этиленгликоля.

Побочные эффекты: эйфория, расторможённость, невнятная речь, нарушения функций печени (могут развиться гепатиты и цирроз печени), расстройства ЖКТ, воспаления, гинекомастия, атрофия яичка.

Фенциклидин (PCP)

Фенциклидин, или PCP, также известный как «ангельская пыль», вызывает диссоциативную анестезию (аналгезию и кататонию без утраты сознания), блокирует рецепторы N-Метил, D-аспарагиновой кислоты (NMDA). *Показания к применению*: отсутствуют.

Побочные эффекты: психоз, напоминающий шизофрению, повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, онемение конечностей, атаксия, гиперсаливация и судороги, которые могут привести к летальному исходу.

Марихуана

Также известна как «табак» или «анаша»; основным компонентом марихуаны является Δ-9 тетрагидроканнабиол, который действует на специфические рецепторы.

Показание к применению: в качестве противорвотного средства при химиотерапии.

Побочные эффекты: Повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, инъекция сосудов склеры, сухость во рту, расширение бронхов и повышение аппетита.

ЛСД

Диэтиламид лизергиновой кислоты; взаимодействует с серотониновыми рецепторами 5-НТ в среднем мозге. *Показания к применению*: отсутствуют.

Побочные эффекты: мидриаз, тахикардия, гиперемия, повышение артериального давления.

Кокаин

Кокаин блокирует обратный захват норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями, блокируя α_2-адренорецепторы.

Показание к применению: может применяться для поверхностной анестезии.

Побочные эффекты: коронароспазм со смертельным исходом или аритмии, судороги.

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ И ИХ АНТАГОНИСТЫ (ГЛАВА 19)

АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Морфин, гидроморфин

Стимулирует преимущественно опиоидные μ-рецепторы.

Показания к применению: тяжёлые, постоянные боли, иногда применяется при остром отёке лёгких. *Побочные эффекты*: угнетение дыхания, запор, вызвобождение гистамина, психическая и физическая зависимость.

Меперидин

Стимулирует μ-рецепторы.

Показание к применению: лечение острого панкреатита, не вызывает спазм ЖКТ. *Побочные эффекты*: как у морфина.

Фентанил

Как и морфин, стимулирует опиоидные μ-рецепторы, но эффективность препарата в 80 раз выше. *Показания к применению*: применяется в качестве анальгетика. *Побочные эффекты*: такие же, как у морфина.

Героин

Наркотик, запрещённый законом. *Показания к применению*: отсутствуют. *Побочные эффекты*: кома, угнетение дыхания, миоз.

Кодеин

Стимулирует μ- и δ-рецепторы, приблизительно в 10 раз слабее, чем морфин. *Показания к применению*: в качестве противокашлевого средства, для умеренной аналгезии. *Побочные эффекты*: как у морфина.

Метадон

Механизм действия, как у морфина (стимулирует μ-рецепторы), но имеет более высокую продолжительность действия. *Показание к применению*: лечение синдрома отмены, вызванного опиоидами. *Побочные эффекты*: как у морфина.

АГОНИСТЫ/АНТАГОНИСТЫ И ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Бупренорфин, пентазоцин — Агонист κ- и δ-рецепторов, а также антагонист μ- рецепторов. *Показание к применению*: аналгезия — облегчение умеренных и сильных болей. *Побочные эффекты*: психотомиметические эффекты, угнетение дыхания.

Налбуфин — Агонист κ-рецепторов, антагонист μ-рецепторов. *Показания к применению*: облегчение болей от умеренных до тяжёлых. *Побочные эффекты*: как у морфина.

АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Налоксон — Конкурентный антагонист μ-рецепторов. *Показания к применению*: острая передозировка опиоидов (сужение зрачка, угнетение дыхания, запор). *Побочный эффект*: временное тахипноэ.

Налтрексон — Конкурентный антагонист μ-рецепторов. *Показания к применению*: передозировка опиоидов. *Побочные эффекты*: как у **налоксона**. *Другие особенности*: в отличие от **налоксона налтрексон** можно применять внутрь, он имеет большую продолжительность действия, в связи с чем более удобен в амбулаторной терапии опиоманий.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 20)

СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Метилдофа, клонидин — Вызывают расширение периферических сосудов и снижают сердечный выброс за счёт стимуляции центральных α_2-адренорецепторов. *Показание к применению*: лечение умеренной и тяжёлой гипертензии. *Побочные эффекты*: сонливость, головная боль, снижение либидо, гепатотоксичность. Клонидин может вызывать возобновление гипертензии после отмены препарата.

α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Празозин, теразозин, доксазозин — Селективные α_1-адреноблокаторы, которые снижают общее периферическое сопротивление сосудов и вызывают расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы. *Показание к применению*: лечение гипертензии. *Побочные эффекты*: гипотензия первой дозы, обморок, сексуальные дисфункции, заторможённость, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, сухость во рту.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Пропранолол — Неселективный блокатор β-адренорецепторов — прототип. *Показания к применению*: применяют в качестве антигипертензивного, антиангинального и антиаритмического средства, при тахикардии, для профилактики инфаркта миокарда и для лечения тиреотоксикоза.

Побочные эффекты: брадикардия, блокада сердца, усталость, импотенция; могут развиться скрытые признаки гипогликемии у пациентов с диабетом. *Другие особенности*: противопоказан при бронхиальной астме, так как вызывает бронхоспазм.

Метопролол, атенолол, эсмолол, ацетбутолол — Селективные блокаторы β_1-адренорецепторов. *Показания к применению*: при гипертензии, стенокардии и аритмиях. Атенолол подобен метопрололу, но действует более продолжительно. Эсмолол подобен метопрололу, но действует менее продолжительно. Как правило, препарат вводят внутривенно во время хирургических операций.

Побочные эффекты: такие же, как у пропранолола, но менее выражен бронхоспазм.

Лабеталол — β-Адреноблокатор, который также селективно блокирует α_1-адренорецепторы. *Показания к применению*: гипертензия, фибрилляция предсердий. *Побочные эффекты*: гипотензия, усталость.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Триметафан, гексаметониум Ганглиоблокаторы блокируют никотиновые холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев. *Показание к применению*: раньше использовались при гипертензивных кризах. *Побочные эффекты*: неселективная блокада симпатических и парасимпатических ганглиев.

СИМПАТОЛИТИКИ

Гуанетидин Попадает в окончания адренергических волокон, используя систему активного транспорта норадреналина. В результате в окончаниях истощаются запасы норадреналина и его выделение уменьшается. *Показание к применению*: раньше применялся для лечения гипертензии. *Побочные эффекты*: ортостатическая гипотензия, дисфункция половой системы.

Резерпин Алкалоид раувольфии, который нарушает способность нервных окончаний депонировать норадреналин за счёт блокады его транспорта из цитоплазмы во внутриклеточные гранулы, где он депонируется. *Показание к примнению*: гипертензия (очень редко используется). *Побочные эффекты*: психическая депрессия, брадикардия.

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Гидралазин Повышает содержание цГМФ, что приводит к дефосфорилированию миозина и расслаблению гладкой мускулатуры артериол. *Показания к применению*: лечение умеренно выраженных гипертензий, ХСН. *Побочные эффекты*: синдром, напоминающий красную волчанку, гипотензия, рефлекторная тахикардия, учащённое сердцебиение, стенокардия, тошнота, диарея.

Миноксидил Мощный артериальный вазодилататор, оказывающий сосудорасширяющее действие путём открытия K^+-каналов, что приводит к гиперполяризации и расслаблению гладкомышечных клеток сосудов. *Показание к применению*: лечение тяжёлых форм гипертензии. *Побочные эффекты*: отёки из-за задержки воды и натрия, рефлекторная тахикардия, покраснение кожи, поражение перикарда.

Нитрапруссид натрия — Повышает внутриклеточное содержание цГМФ, что впоследствии приводит к уменьшению содержания внутриклеточных ионов Ca^{2+}, вызывая при этом расширение артерий и вен. *Показание к применению*: купирование гипертензивных кризов. *Побочные эффекты*: аритмии, отравление цианидами.

Диазоксид — Способствуют открытию K^+-каналов, вызывая гиперполяризацию и расслабление гладкомышечных клеток артерий. *Показание к применению*: купирование гипертензивных кризов. *Побочные эффекты*: гипотензия, отёки, гипергликемия из-за нарушения высвобождения инсулина, тахикардия.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Верапамил, дилтиазем, нифедипин — Эти препараты блокируют кальциевые каналы L-типа. *Показания к применению*: гипертензии, стенокардия, аритмии. *Побочные эффекты*: головная боль, блокада сердца, головокружение, сердечная недостаточность, периферические отёки, покраснение кожи. *Другие особенности*: верапамил сильнее, чем нифедипин, угнетает силу сердечных сокращений.

ДИУРЕТИКИ

Гидрохлортиазид, фуросимид, этакриновая кислота, буметанид — Смотрите описание препаратов в главе 23 «Диуретики».

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Каптоприл, лизиноприл, эналаприл, беназеприл — Эти препараты нарушают превращение ангиотензина I в ангиотензин II. *Показания к применению*: систематическое лечение артериальной гипертензии (от лёгкой до средней степени) и хронической застойной сердечной недостаточности. *Побочные эффекты*: кашель, гиперкалиемия и головокружение, протеинурия и почечная недостаточность у пациентов с билатеральным стенозом почечной артерии.

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан — Антагонисты рецепторов ангиотензина II. *Показание к применению*: гипертензия. *Побочные эффекты*: гипотензия, гиперкалиемия, головная боль.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 21)

КЛАСС IA

Квинидин (хинидин) — Блокирует Na^+-каналы, нарушая поступление ионов Na^+ в клетку, и таким образом снижают скорость быстрой реполяризации в фазе 0 и медленной диастолической деполяризации в фазе 4. *Показания к применению*: при желудочковых и наджелудочковых аритмиях. *Побочные эффекты*: диарея, тошнота, рвота, цинхонизм (лихорадка, усталость, шум в ушах), увеличение интервала *Q–T*, повышение уровня дигоксина, удлинение интервала *QRS*.

Дизопирамид — Механизм действия такой же, как у квинидина. *Показание к применению*: желудочковые аритмии. *Побочные эффекты*: значительное уменьшение силы сердечных сокращений, антихолинергические свойства (сухость во рту, нарушение аккомодации, запор).

Прокаинамид — Механизм действия такой же, как у квинидина. *Показание к применению*: препарат второго ряда при желудочковых аритмиях. *Побочные эффекты*: синдром, напоминающий системную красную волчанку, удлинение интервала *Q–T*.

КЛАСС IB

Лидокаин — Блокирует Na^+-каналы и укорачивает фазу 0 потенциала действия. *Показания к применению*: при желудочковых аритмиях, особенно обусловленных инфарктом миокарда. *Побочные эффекты*: головокружение, невнятная речь, парестезия, ажитация.

Фенитоин — Механизм действия такой же, как у лидокаина. *Показания к применению*: аритмии, обусловленные интоксикацией сердечными гликозидами. *Побочные эффекты*: гиперплазия дёсен, нистагм, диплопия, атаксия, фетальный гидантоиновый синдром (характеризуется неправильным ростом и развитием эмбриона человека).

Токаинид — Механизм действия, как у лидокаина. *Показание к применению*: желудочковая аритмия. *Побочный эффект*: фиброз лёгких.

Мексилетин — Механизм действия, как у лидокаина. *Показание к применению*: желудочковые аритмии. *Побочные эффекты*: тремор, затуманенное зрение, заторможённость.

КЛАСС IC

Флекаинид, пропафенон, морицизин — Препараты класса IC блокируют Na^+-каналы и уменьшают скорость фазы 0. *Показание к применению*: желудочковые аритмии, резистентные к другим противоаритмическим средствам. *Побочные эффекты*: аритмогенное действие, головокружение, тошнота. *Другие особенности*: пропафенон обладает некоторым β-адреноблокирующим действием.

КЛАСС II (β–АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Пропранолол, метопролол, атенолол, эсмолол — Эти препараты удлиняют фазу 4, что приводит к снижению автоматизма, AV-проводимости и частоты сердечных сокращений. *Показание к применению*: тахиаритмии. *Побочные эффекты*: брадикардия, блокада сердца, усталость, импотенция, может повышаться риск развития скрытых форм гипогликемии у диабетиков. *Другие особенности*: пропранолол противопоказан астматикам, так как вызывает бронхоспазм.

КЛАСС III (БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ)

Амиодарон — Имеет свойства и других классов антиаритмических препаратов, однако, как правило, относится к классу III. Помимо удлинения реполяризации, амиодарон действует как вазодилататор и имеет отрицательный инотропный эффект. *Показания к применению*: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, желудочковая тахикардия. *Побочные эффекты*: фиброз лёгких, гепатотоксичность, отложение микрокристаллов в роговице, нарушение функционирования щитовидной железы (гипо- или гипертириоидизм).

Ибутилид/дофетилид — Блокируют K^+-каналы. *Показания к применению*: пароксизм мерцательной аритмии и трепетания предсердий. *Побочный эффект*: аритмогенное действие — аритмии по типу пируэта (*torsades de pointes*).

КЛАСС IV (БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ)

Верапамил, дилтиазем Эти препараты блокируют Ca^{2+}-каналы L-типа и нарушают поступление Ca^{2+} в клетки, это способствует снижению автоматизма и проводимости синоатриального и атриовентрикулярного узлов. *Показание к применению*: суправентрикулярные аритмии (трепетание или мерцание предсердий). *Побочные эффекты*: сердечная недостаточность, периферические отёки, гипотензия. *Другие особенности*: нифедипин не применяется как антиаритмическое средство.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ГЛАВА 22)

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Гликозиды наперстянки, дигитоксин Эти препараты ингибируют Na^+, K^+АТФазу, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного Ca^{2+} и положительному инотропному эффекту. Они также снижают проводимость AV-узла. *Показания к применению*: ХЗСН, фибрилляция или трепетание предсердий. *Побочные эффекты*: тошнота, рвота, затуманенное зрение, головная боль.

ПРОИЗВОДНЫЕ БИПИРИДИНА

Амринон, милринон Эти препараты ингибируют фосфодиэстеразу, что приводит к увеличению сократимости сердца. *Показание к применению*: лечение острой сердечной недостаточности. *Побочные эффекты*: тошнота, рвота, тромбоцитопения, аритмии.

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Изосорбида динитрат Нитраты вызывают высвобождение оксида азота, что приводит к расширению вен и артерий (вены расширяются преимущественно). *Показания к применению*: гипертензия, ХЗСН и стенокардия. *Побочные эффекты*: тахикардия, ортостатическая гипотензия.

Гидралазин — Повышает уровень цГМФ, что приводит к дефосфорилированию миозина и расслаблению гладкой мускулатуры артериол. *Показания к применению*: лечение умеренных форм гипертензии, ХЗСН. *Побочные эффекты*: синдром, напоминающий системную красную волчанку, гипотензия, рефлекторная тахикардия, учащённое сердцебиение, стенокардия, тошнота, диарея.

β-АДРЕНОМИМЕТИКИ

Добутамин — Повышает сократимость сердца за счёт стимуляции β_1-адренорецепторов. *Показания к применению*: лечение острой сердечной недостаточности. *Побочный эффект*: аритмии.

Допамин — Стимулирует дофаминовые и β_1-адренорецепторы. *Показания к применению*: ХЗСН, шок и гипотензия. *Побочные эффекты*: аритмии.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Карведилол, метапролол — *Показания к применению*: уменьшают смертность пациентов, страдающих хронической застойной сердечной недостаточностью, не применяются при острой сердечной недостаточности. *Побочный эффект*: общие эффекты бета-блокаторов.

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Каптоприл, эналаприл — Эти препараты нарушают превращение ангиотензина I в ангиотензин II. *Показания к применению*: Лечение лёгких и умеренных форм гипертензии, ХЗСН. *Побочные эффекты*: кашель, гиперкалиемия, головокружение, протеинурия и почечная недостаточность у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий.

ДИУРЕТИКИ

Фуросемид, этакриновая кислота, гидрохлортиазид — Смотрите описание препаратов в Обзоре фармакологии в теме Диуретики (глава 23).

ДИУРЕТИКИ (ГЛАВА 23)

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

Ацетазоламид

Ингибирует фермент карбоангидразу в проксимальных извитых канальцах. *Показания к применению*: глаукома, горная болезнь, метаболический алкалоз. *Побочные эффекты*: парестезия, метаболический ацидоз, интерстициальный нефрит. *Другие особенности*: противопоказан пациентам с заболеваниями почек и печени.

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Фуросемид, этакриновая кислота, буметанид

Эти препараты ингибируют Na^+,K^+-2Cl^--котранспортер в толстом сегменте восходящей части петли Генле. *Показания к применению*: назначают при отёках при хронической застойной сердечной недостаточности. *Побочные эффекты*: гипокалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия.

ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Гидрохлортиазид

Ингибирует Na^+, Cl^--транспортёр в начальном отделе дистальных извитых канальцев. *Показания к применению*: гипертензия, отёки, ХЗСН, несахарный почечный диабет. *Побочные эффекты*: гипокалиемия, гипергликемия, гипонатриемия, гиперлипидемия, гиперурикемия.

K^+-СБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Амилорид, триамтерен

Эти K^+-сберегающие диуретики блокируют Na^+-каналы, нарушая реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках. *Показания к применению*: гипертензия, ХЗСН. *Побочные эффекты*: гиперкалиемия, гипонатриемия, гинекомастия. *Другие особенности*: очень низкая эффективность при монотерапии, как правило, эти препараты применяются в комбинации с другими диуретиками.

Спиронолактон

Являясь конкурентным антагонистом альдостерона, спиронолактон блокирует альдостероновые рецепторы в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках. *Показания к применению*: отёчный синдром при ХЗСН, цирроз печени, первичный гиперальдостеронизм. *Побочные эффекты*: гиперкалиемия, гинекомастия, гипонатриемия.

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Маннитол

Повышает осмотическое давление в сосудах и таким образом вызывает перемещение жидкости из тканей в сосудистое русло. *Показания к применению*: повышенное внутриглазное и внутричерепное давление, нормализация диуреза. *Побочные эффекты*: отёк лёгких, дегидратация, гипернатриемия. *Другие особенности*: вводится только внутривенно из-за низкого всасывания.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 24)

НИТРАТЫ

Нитроглицерин, изосорбида нитрат, амилнитрит.

Нитраты вызывают высвобождение оксида азота, что приводит к расширению вен и артерий (вены расширяются преимущественно). *Показания к применению*: гипертензия, ХЗСН, стенокардия и отравление цианидами. *Побочные эффекты*: тахикардия, ортостатическая гипотензия.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Дилтиазем, верапамил, нифедипин

Эти препараты блокируют Ca^{2+}-каналы L-типа, что приводит к снижению поступления ионов кальция и замедлению ответа синоатриального и атриовентрикулярного узлов. *Показания к применению*: эффективны для лечения стенокардии, так как препараты снижают постнагрузку и частоту сердечных сокращений; также используются для лечения гипертензии, аритмий. *Побочные эффекты*: блокада сердца, сердечная недостаточность, периферические отёки, гипотензия.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Пропранолол, тимолол, метопролол, атенолол

Смотрите описание препаратов в гл. 9 «Адреноблокаторы».

АНТИКОАГУЛЯНТЫ, ФИБРИНОЛИТИКИ И АНТИАГРЕГАНТЫ (ГЛАВА 25)

Гепарин — Повышает активность антитромбина III более чем в 1000 раз, связываясь с антитромбином III и вызывая структурные изменения активного центра антитромбина III. *Показания к применению*: тромбоэмболия лёгочной артерии, инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоз глубоких вен. *Побочные эффекты*: кровотечения, тромбоцитопения. *Другие особенности*: антагонистом гепарина является протамин сульфат.

Варфарин — Антикоагулянт непрямого действия, применяется внутрь, подавляет синтез витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX и X). *Показания к применению*: тромбоз вен, тромбоэмболия лёгочной артерии, фибрилляция предсердий и другие состояния, требующие длительной антикоагулянтной терапии. *Побочный эффект*: кровотечения. *Другие особенности*: противопоказан при беременности. В случае развития тяжёлого кровотечения в качестве антагониста применяют препараты витамина К или переливают свежезамороженную плазму крови.

Тканевый активатор плазминогена (ТАП, альтеплаза) — Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена человека, активирующий превращение связанного с фибрином плазминогена в плазмин, что приводит к уменьшению системных кровотечений. *Показания к применению*: острый инфаркт миокарда, вызванный тромбозом коронарных артерий, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии. *Побочный эффект*: кровотечения.

Урокиназа — Вырабатываемый почками фермент, который непосредственно активирует превращение плазминогена в плазмин. *Показания к применению*: тромбоэмболия лёгочной артерии. *Побочный эффект*: системные кровотечения.

Стрептокиназа Связывается с плазминогеном, вызывая изменение конформации, что впоследствии приводит к превращению других молекул плазминогена в плазмин. *Показания к применению*: коронарный тромболиз, острый инфаркт миокарда, тяжёлая форма тромбоэмболии лёгочной артерии. *Побочные эффекты*: кровотечения, лихорадка, гиперчувствительность при длительном применении.

Аминокапроновая кислота Связывается с плазмином и плазминогеном, что приводит к нарушению присоединения плазмина к фибрину, и соответственно нарушается лизис тромба. *Показания к применению*: для остановки кровотечений, вызванных гипофибриногенемией, тормозит активирующее действие урокиназы, стрептокиназы и тканевых киназ на фибринолиз. *Побочные эффекты*: миопатия, гипотензия, внутрисосудистый тромбоз.

АНТИГИПЕРЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 26)

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЁЛЧНЫХ КИСЛОТ (СМОЛЫ)

Холестирамин, колестипол Эти секвестранты жёлчных кислот нарушают всасывание холестерина и жёлчных кислот, поступающих с пищей, они увеличивают число рецепторов ЛПНП в печени. *Показание к применению*: используются для снижения содержания ЛПНП в плазме крови. *Побочные эффекты*: расстройства желудка, тошнота, дефицит жирорастворимых витаминов.

ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ

Ловастатин, симвастатин, правастатин Эти препараты нарушают синтез эндогенного холестерина, блокируя фермент ГМГ-КоА-редуктазу, что приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП в печени. *Показание к применению*: гиперхолестеринемия. *Побочный эффект*: расстройства ЖКТ. *Другие особенности*: может развиться рабдомиолиз при использовании этих препаратов одновременно с ниацином и гемфиброзилом.

НИАЦИН

Ниацин

Механизм действия не до конца известен; полагают, что препарат снижает липолиз в жировой ткани, что приводит к уменьшению числа свободных жирных кислот, циркулирующих в кровеносном русле. *Показание к применению*: гипертриглицеридемия. *Побочные эффекты*: покраснения и зуд кожи — наиболее распространённые эффекты. Гепатотоксичность — по крайней мере каждые 6 мес необходимо проводить анализ печёночных проб. Гипергликемия. Гиперурикемия, тошнота, запор.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФИБРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Клофибрат, гемфиброзил

Механизм действия не до конца изучен, однако полагают, что производные фиброевой кислоты увеличивают активность липопротеин липазы — плазменного фермента, который разрушает хиломикроны и ЛПОНП. *Показание к применению*: высокоэффективен при гипертриглицеридемии. *Побочные эффекты*: покраснение кожи характерный побочный эффект гемфиброзила.

При применении клофибрата наблюдается повышение риска развития опухолей печени и ЖКТ. *Другие особенности*: эти препараты также потенциируют эффекты антикоагулянтов.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ АНЕМИЯХ (ГЛАВА 27)

Железо

Препараты железа обычно применяют внутрь в виде солей двухвалентного железа. *Показание к применению*: железодефицитная микроцитарная анемия. *Побочные эффекты*: расстройства ЖКТ — наиболее распространённый побочный эффект. Применение препаратов железа в высоких дозах может привести к шоку, метаболическому ацидозу и даже летальному исходу.

Цианкоболамин (витамин B_{12})

Витамин B_{12} — это кофактор переноса одного звена углерода, что необходимо для синтеза ДНК. *Показания к применению*: мегалобластная анемия. Витамин B_{12} используется для лечения врождённой пернициозной анемии и сухотки спинного мозга. *Побочные эффекты*: не наблюдаются.

Фолиевая кислота — Фолиевая кислота необходима для транспорта углеродного фрагмента в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. *Показания к применению*: мегалобластная анемия; фолиевую кислоту необходимо принимать во время беременности для снижения риска развития дефектов нервной трубки. *Побочные эффекты*: не обнаружены.

Эритропоэтин — Это гликопротеин, вырабатываемый почками. *Показания к применению*: лечение анемий, обусловленных недостаточностью костного мозга и терминальной стадией почечной недостаточности. *Побочный эффект*: единственное нежелательное побочное действие — это интенсивное увеличение числа эритроцитов.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, РИНИТАХ И КАШЛЕ (ГЛАВА 28)

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Метапротеренол, тербуталин, альбутерол, сальметерол — Эти агонисты β_2-адренорецепторов увеличивают содержание цАМФ, что вызывает расширение бронхов. *Показание к применению*: препараты выбора при бронхоспазме. *Побочные эффекты*: тремор, тахикардия.

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Беклометазон, флунизолид, триамцинолол, флутиказон — Эти препараты снижают воспаление, уменьшая отёк слизистой и проницаемость капилляров, ингибируют высвобождение лейкотриенов. *Показания к применению*: лечение астмы и других реактивных заболеваний дыхательных путей. *Побочные эффекты*: при использовании аэрозольных форм препаратов — минимальные побочные эффекты, редко — атрофия коры надпочечников.

ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Ипратропий — Блокирует мускариновые холинорецепторы, расположенные в гладких мышцах бронхов, уменьшает бронхоспазм и секрецию бронхиальных желёз. *Показания к применению*: ХОБЛ, астма. *Побочные эффекты*: сухость во рту, седативный эффект.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Теофиллин — Ингибитор фосфодиэстеразы, который повышает содержание цАМФ, что приводит к расширению бронхов, также оказывает некоторое противовоспалительное действие. *Показания к применению*: астма, ХОБЛ. *Побочные эффекты*: тахикардия, аритмии, головная боль.

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

Зилеутон, зафирлукаст — **Зилеутон** является ингибитором 5-липооксигеназы; **зафирлукаст** — антагонист LTD_4-рецепторов. *Показания к применению*: бронхиальная астма. *Побочные эффекты*: при использовании зилеутона могут наблюдаться гепатиты; зафирлукаст вызывает аллергические реакции.

Кромолин натрий — Эффективный препарат, который стабилизирует мембраны тучных клеток и предотвращает высвобождение гистамина и лейкотриенов, возможно, блокируя кальциевые каналы. *Показание к применению*: профилактика приступов астмы. *Побочные эффекты*: препарат хорошо переносится, но может вызывать кашель или свистящее дыхание.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА (ГЛАВА 29)

Окситоцин — Окситоцин стимулирует интенсивность и частоту сокращений матки, он также вызывает секрецию молока благодаря сокращению миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочной железы. *Показания к применению*: для стимуляции родов, для остановки послеродовых и послеабортных маточных кровотечений. *Побочные эффекты*: приступы гипертензии, разрыв матки.

Вазопрессин — Вазопрессин стимулирует рецепторы на поверхности клеток собирательной трубки нефрона, что приводит к увеличению реабсорбции воды; также вазопрессин стимулирует рецепторы, которые расположены в гладких мышцах сосудов и вызывает вазоконстрикцию. *Показания к применению*: несахарный нейрогипофизарный диабет, остановка кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. *Побочные эффекты*: головная боль, тошнота, боли в желудке, гипертензия, брадикардия.

ТИРЕОИДНЫЕ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 30)

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Левотироксин натрия — Синтетический аналог тироксина (T_4). *Показание к применению*: гипотиреоз. *Побочные эффекты*: со стороны сердечно-сосудистой системы (учащённое сердцебиение, гипертензия, аритмии), тиреотоксикоз, непереносимость тепла.

Лиотиронин натрия — Синтетический аналог трийодтиронина (T_3). *Показания к применению*: гипотиреоз, гипотиреоидная кома (в комбинации с левотироксином) благодаря быстрому наступлению эффекта. *Побочные эффекты*: учащённое сердцебиение, гипертензия, аритмии, тиреотоксикоз.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

Пропилтиоурацил, метимазол — Эти тиоамиды нарушают йодирование и удвоение молекулы тиреоглобулина, следовательно, не образуются моно- и дийодтирозин, без которых невозможен синтез трийодтиронина и тироксина. *Показание к применению*: гипертиреоз. *Побочные эффекты*: агранулоцитоз (редко, но самый существенный побочный эффект), апластическая анемия, покраснения кожи, боли в суставах.

Перхлорат, тиоционат — Эти вещества конкурентно ингибируют накопление йодидов в щитовидной железе за счёт блокады транспорта йодидов. *Показание к применению*: раньше использовались для лечения базедовой болезни, но сейчас их применение ограничено. *Побочный эффект*: перхлорат вызывает фатальную апластическую анемию.

Калия йодид — Ингибирует высвобождение T_3 и T_4. Йодиды также уменьшают васкуляризацию и размер щитовидной железы. *Показания к применению*: в настоящее время в качестве монотерапии применяют редко; наиболее часто используется перед операцией или совместно с тиоамидами и пропранололом при тиреотоксическом кризе.

Побочные эффекты: анафилактоидная реакция — ангионевротический отёк и опухоль гортани. Хроническая интоксикация йодидами (йодизм) — ощущение жжения и металлический привкус во рту, повышение чувствительности зубов и дёсен; отёк век, ринит и чиханья, напоминающие простуду, заболевания дыхательных путей, увеличенные околоушная и подчелюстная железы.

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ (ГЛАВА 31)

ЭСТРОГЕНЫ

Эстрадиол, этинилэстрадиол, эстрон, местранол — Эти препараты связываются с цитозольными рецепторами и мигрируют в ядро клетки, где они регулируют транскрипцию эстрогензависимого гена. *Показания к применению*: используется для лечения дисменореи, в качестве оральных контрацептивов и гормонзаместительной терапии. *Побочные эффекты*: гипертензия, тромбофлебиты, тромбоэмболия, гиперплазия эндометрия.

АНТИЭСТРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

Тамоксифен, ралоксифен — Блокируют эстрогеновые рецепторы. *Показание к применению*: лечение рака молочной железы. *Побочный эффект*: горячие приливы.

Кломифен — Блокирует эстрогеновые рецепторы. *Показание к применению*: лечение бесплодия у женщин. *Побочные эффекты*: многоплодные роды, гипертрофия яичников.

ГЕСТАГЕНЫ

Медроксипрогестерон, норэтиндрон — Эти препараты связываются с цитозольными рецепторами и проникают в ядро клетки, где вызывают стимуляцию транскрипции гестагензависимых генов. *Показания к применению*: для остановки дисфункциональных маточных кровотечений, при эндометриозе, а также в качестве контрацептивов. *Побочные эффекты*: увеличение ЛПВП, повышение артериального давления, тромбофлебиты и увеличение массы тела.

АНТИГЕСТАГЕННЫЕ СРЕДСТВА

Даназол — Агонист гестагеновых, глюкокортикоидных и андрогеновых рецепторов. *Показание к применению*: лечение эндометриоза. *Побочные эффекты*: отёки, угри, увеличение массы тела.

Мифепристон — Блокирует гестагеновые рецепторы. *Показание к применению*: для производства медицинских абортов. *Побочный эффект*: сильные кровотечения.

АНДРОГЕНЫ

Метилтестостерон, флуоксиместерон, оксиметолон — Эти препараты связываются с цитозольными рецепторами и затем мигрируют в ядро клетки, где они стимулируют транскрипцию тестостеронзависимых генов. *Показания к применению*: лечение гипогонадизма и анемии, во время химиотерапии при эстрогенчувствительном раке молочной железы. ***Побочные эффекты***: гипертрофия предстательной железы, приапизм, холестатическая желтуха, печёночно-клеточный рак.

КОРТИКОСТЕРОИДЫ И ИХ АНТАГОНИСТЫ (ГЛАВА 32)

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Кортизол, преднизон, триамцинолон, бетаметазон — Эти препараты связываются с цитозольными рецепторами и затем проникают в ядро клетки, где стимулируют транскрипцию глюкокортикоидзависимых генов. *Показания к применению*: противовоспалительные средства, используются для лечения аутоиммунных заболеваний и недостаточности коры надпочечников. *Побочные эффекты*: атрофия коры надпочечников, иммуносупрессия, остеопороз, задержка солей, гипергликемия, стероидный психоз. *Другие особенности*: дексаметазон используется для лечения отёка мозга и диагностики синдрома Иценко–Кушинга. Бетаметазон используется для увеличения выработки сурфактанта у новорождённых.

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Флудрокортизон, дезоксикортикостерон — Синтетические аналоги альдостерона. *Показания к применению*: лечение болезни Аддисона, заместительная терапия после резекции надпочечников. *Побочные эффекты*: ХЗСН, гипокалиемия, анафилаксия.

ИНСУЛИН И СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ГЛАВА 33)

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Регулярный инсулин, нейтральный протамин Хагедорн (NPH), ультраленте

Инсулин связывается с мембранными рецепторами, сопряжёнными с тирозинкиназой, не проникает в ядро клетки. *Показание к применению*: инсулинозависимый диабет. *Побочные эффекты*: гипогликемия, аллергические реакции, образование антиинсулиновых антител, липодистрофия. *Другие особенности*: эти три формы инсулина отличаются друг от друга скоростью наступления эффекта и продолжительностью действия.

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Толбутамид, глибурид, глипизид, глимепирид

Эти препараты стимулируют высвобождение эндогенного инсулина из β-клеток поджелудочной железы и повышают связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами инсулинозависимых тканей. Первым этапом облегчения высвобождения эндогенного инсулина является блокада АТФ-зависимых K^+-каналов. *Показание к применению*: диабет II типа. *Побочные эффекты*: гипогликемия, расстройства ЖКТ, кожный зуд, агранулоцитоз (редко).

МЕГЛИТИНИДЫ

Репаглинид

Стимулирует высвобождение инсулина из β-клеток поджелудочной железы. *Показание к применению*: лечение диабета II типа. *Побочный эффект*: гипогликемия.

БИГУАНИДЫ

Метформин

Снижает образование глюкозы в печени и её всасывание в кишечнике и повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями, также увеличивает чувствительность инсулинозависимых тканей к инсулину. *Показание к применению*: сахарный диабет II типа. *Побочные эффекты*: лактатацидоз, диарея, тошнота, расстройства желудка.

ИНГИБИТОРЫ α-ГЛЮКОЗИДАЗЫ

Акарбоза — Нарушает всасывание глюкозы в кишечнике. Преимуществом этого препарата является то, что он не вызывает реактивную гипогликемию. *Показание к применению*: диабет II типа. *Побочные эффекты*: расстройства ЖКТ (боли в желудке, диарея).

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛИНДИНДИОНА

Розиглитазон, пиоглитазон — Эти препараты снижают уровень глюкозы в крови путём снижения инсулинорезистентности инсулинозависимых тканей. Это достигается путём воздействия на ядерные рецепторы, регулирующие транскрипцию ряда инсулинозависимых генов. *Показание к применению*: диабет II типа. *Побочные эффекты*: гепатотоксичность, гипогликемия.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ (ГЛАВА 34)

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Кальция глюконат, кальция хлорид — Препарат кальция восполняет дефицит Ca^{2+}. *Показание к применению*: лечение гипокальциемии. *Побочный эффект*: гиперкальциемия.

Эргокальциферол — Препарат витамина D, который увеличивает всасывание кальция из кишечника. *Показание к применению*: лечение гипокальциемии. *Побочный эффект*: гиперкальциемия.

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Кальцитонин — Снижает остеокластическую резорбцию костей и реабсорбцию кальция из почек; как правило, не влияет на остеогенез. *Показания к применению*: болезнь Педжета, гиперкальциемия. *Побочные эффекты*: нарушение функций ЖКТ, гиперемия, покраснения и ощущения покалывания кожи лица.

БИСФОСФАТЫ

Этидронат, памидронат, алендронат — Соединения с короткими цепями молекул. Они ингибируют функции остеокластов, а именно снижают всасывание и образование кристаллов гидроксиапатитов. *Показания к применению*: постменопаузный остеопороз, болезнь Педжета, гиперкальциемия, обусловленная злокачественными новообразованиями. *Побочные эффекты*: эрозия пищевода, остеомаляция, тошнота, диарея.

ДРУГИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Пликамицин — Ингибирует действие гормонов паращитовидной железы на остеокласты или блокирует эффекты витамина D. *Показания к применению*: болезнь Педжета, гиперкальциемия. *Побочные эффекты*: тошнота, рвота, потеря аппетита, гипокальциемия.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА И АЦЕТАМИНОФЕН (ГЛАВА 35)

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) — Необратимый ингибитор циклооксигеназы, нарушает образование простагландинов и тромбоксана. *Показания к применению*: используется для лечения различных заболеваний, включая воспаление, лихорадку или боли (артриты, головную боль, дисменорею); профилактика инфаркта миокарда (антиагрегантное действие). *Побочные эффекты*: почечная недостаточность, салицилизм (шум в ушах, нарушение слуха, головокружение), желудочные или кишечные кровотечения, дыхательный алкалоз и метаболический ацидоз.

Ибупрофен, индометацин, напроксен (существуют гораздо больше примеров) — Эти препараты обратимо ингибируют циклооксигеназу. *Показания к применению*: используются для снижения симптомов лихорадки и воспаления; в качестве анальгетических средств при артритах, подагре и мышечных болях и проявляют антиагрегантную активность. *Побочные эффекты*: желудочные и кишечные кровотечения, интерстициальный нефрит, некротический папиллит.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПАРААМИНОФЕНОЛА

Ацетаминофен — Ингибирует синтез простагландинов в ЦНС. Он оказывает слабое действие на циклооксигеназу в периферических тканях, что является причиной его слабого противовоспалительного действия. *Показания к применению*: используется при лихорадке, для облегчения болей от слабых до умеренных. Пациенты с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки или гемофилией переносят ацетаминофен лучше, чем аспирин. *Побочный эффект*: гепатотоксичность. *Другие особенности*: в случае передозировки применяют N-ацетилцистеин.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПОДАГРЕ (ГЛАВА 36)

Колхицин — Колхицин снижает воспалительную реакцию, взаимодействует с микротубулярными протеинами, ингибируя миграцию нейтрофилов в область воспаления и их фагоцитарную активность. *Показание к применению*: для купирования и профилактики острых приступов подагры. *Побочные эффекты*: расстройства ЖКТ (тошнота, диарея, боли в желудке), алопеция. При длительном применении — лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Индометацин — Обратимо ингибирует циклооксигеназу, что приводит к снижению образования простагландинов и тромбоксана, которые отвечают за развитие воспалительной реакции. *Показание к применению*: препарат выбора для лечения острых приступов подагры. *Побочные эффекты*: головная боль, головокружение, расстройства ЖКТ, нефротоксичность, аллергические реакции.

Пробенецид, сульфинпиразон — В терапевтических концентрациях препараты увеличивают экскрецию мочевой кислоты, ингибируя её реабсорбцию в проксимальных канальцах. *Показания к применению*: лечение хронической подагры и бессимптомной гиперурикемии. Эти препараты не назначаются при острых приступах подагры. *Побочные эффекты*: эти препараты могут вызывать острый приступ подагрического артрита на ранних стадиях лечения. Другие побочные эффекты — расстройства ЖКТ и реакции гиперчувствительности.

Аллопуринол

Аллопуринол конкурентно ингибирует фермент ксантин оксидазу. *Показания к применению*: подагра, повторное образование камней в почках, синдром лизиса опухоли. *Побочные эффекты*: обычно хорошо переносится, но может вызывать аллергические реакции (аллергический дерматит, лихорадку), расстройства ЖКТ (диарею, боли в желудке). В редких случаях могут развиваться такие осложнения, как периферические васкулиты и невриты.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА (АУТОКОИДЫ) И ИХ АНТАГОНИСТЫ (ГЛАВА 37)

АГОНИСТЫ СЕРОТОНИНА

Буспирон, суматриптан

Эти препараты стимулируют серотониновые рецепторы (5-НТ). *Показания к применению*: буспирон — анксиолитик, суматриптан — антимигренозное средство. *Побочные эффекты*: буспирон — сонливость; суматриптан — головокружение и звон в ушах.

АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНА

Ондасетрон, ципрогептадин

Эти препараты конкурентно блокируют серотониновые рецепторы (5-НТ). *Показания к применению*: ондасетрон используется для лечения тошноты и рвоты при операции. Ципрогептадин используется для лечения карциноидной опухоли и постгастрэктомического синдрома, а также при аллергических реакциях. *Побочные эффекты*: ондасетрон — гепатотоксичность, запор; ципрогептадин — антихолинергические эффекты.

АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

Бромокриптин, эргоновин, эрготамин — Эти препараты действуют на рецепторы 5-НТ, дофаминовые и α-адренорецепторы, уменьшают пульсацию сосудов мозга. *Показания к применению*: гиперпролактинемия (бромокриптин), мигрень (эрготамин), остановка послеродовых кровотечений (эргоновин и эрготамин), при укачивании в транспорте, тошноте и рвоте, при бессоннице. *Побочные эффекты*: нарушения функций ЖКТ, эрготизм («антонов огонь»), который проявляется сосудистым спазмом, что может привести к развитию гангрены; психоз; противопоказаны при беременности, так как вызывают преждевременное прекращение беременности (выкидыш).

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (ГЛАВА 38)

АНТАЦИДЫ

Кальция карбонат — Нейтрализует соляную кислоту. *Показания к применению*: лечение пептической язвы и гастроэзофагиального рефлюкса. *Побочные эффекты*: запор, диарея.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОГО НАСОСА

Омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол — Ингибируют протонную помпу париетальных клеток. *Показания к применению*: лечение синдрома Золлингера—Эллисона, язвенной болезни. *Побочные эффекты*: диарея, боли в желудке, головная боль.

ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Сукралфат — Селективно связывается с некротическими язвенными тканями, где действует как барьер, защищающий язвенную поверхность от воздействия кислоты, пепсина и жёлчи. *Показание к применению*: язва двенадцатиперстной кишки. *Побочные эффекты*: дискомфорт в ЖКТ, запор.

Мизопростол

Мизопростол является аналогом простагландина E_1, который снижает секрецию соляной кислоты и стимулирует образование слизи и бикарбонатов. *Показание к применению*: язва двенадцатиперстной кишки. *Побочные эффекты*: диарея, препарат также может вызывать нежелательное сокращение матки (противопоказан при беременности), что может привести к прерыванию беременности.

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_2-РЕЦЕПТОРОВ

Циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин

Эти препараты конкурентно блокируют гистаминовые H_2-рецепторы. *Показание к применению*: лечение язвы двенадцатиперстной кишки, синдома Золлингера–Эллисона. *Побочные эффекты:* психические расстройства, антиандрогеновые эффекты, ингибируют систему цитохром Р450. *Другие особенности*: фамотидин и низатидин имеют одинаковые эффекты, но не вызывают психических расстройств у пожилых людей.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА (ГАСТРОКИНЕТИКИ)

Метоклопрамид

Антагонист D_2-рецепторов в гладкой мускулатуре желудка. *Показания к применению*: лечение гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Побочные эффекты*: экстрапирамидные нарушения, диарея, агранулоцитоз.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 39)

АНТИБИОТИКИ

Дактиномицин

Дактиномицин взаимодействует с двойной спиралью ДНК и образует комплекс дактиномицин-ДНК, что приводит к ингибированию ДНК-зависимой РНК-полимеразы. *Показания к применению*: лечение опухоли Вильмса и рабдомиосаркомы у детей. *Побочные эффекты*: подавление деятельности костного мозга и расстройства ЖКТ (тошнота, рвота). Может развиваться патология кожи, что связано с предшествующей лучевой терапией.

Доксорубицин, даунорубицин Эти препараты связываются с прилежащими друг к другу азотистыми основаниями (по ходу сахаро-фосфатного остова ДНК), вызывая разрыв цепи ДНК. Это приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК. *Показания к применению*: доксорубицин используется для лечения острой лейкемии и множественной миеломы, рака молочной железы и лёгких. Даунорубицин применяется для лечения острого миелолейкоза и острого лимфолейкоза. *Побочные эффекты*: необратимая кардиотоксичность, подавление деятельности костного мозга, тошнота, рвота, алопеция.

Блеомицин Блеомицин взаимодействует с Fe^{2+} и формирует комплекс, который реагирует с кислородом и образует свободные радикалы, вызывающие расщепление и фрагментацию цепей ДНК. *Показания к применению*: лечение рака яичка, плоскоклеточной карциномы и болезни Ходжкина. *Побочные эффекты*: фиброз лёгких, лихорадка и озноб, кожно-слизистая токсичность, реакции гиперчувствительности.

Митомицин Митомицин в процессе метаболизма становится би- или трифункциональным алкилирующим соединением, которое ингибирует синтез ДНК. *Показания к применению*: рак шейки матки и мочевого пузыря. *Побочные эффекты*: тошнота, рвота, потеря аппетита и острое угнетение деятельности костного мозга, а также гемолитический уремический синдром (редко).

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

6-Меркаптопурин Производное пурина, антиметаболит, который ингибирует синтез ДНК и РНК. *Показания к применению:* лечение острого лимфоцитарного лейкоза и острой миелоцитарной лейкемии. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга и гепатотоксичность, воспаление слизистой оболочки ЖКТ.

Метотрексат Аналог фолиевой кислоты, который ингибирует дигидрофолат редуктазу. ***Показания к применению:*** лечение острого лимфоцитарного лейкоза, рака молочных желёз, лёгких, яичников, головы и шеи, хорионкарциномы, псориаза и ревматоидного артрита. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга, геморрагический энтерит ЖКТ, нейротоксичность.

5-Фторурацил Превращается в 5Ф-дУМФ, который ингибирует синтез РНК. *Показания к применению:* рак молочной железы, рак толстой кишки. ***Побочные эффекты:*** лейкопения, диарея, инфекции, эзофагит, стоматит.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Мехлорэтамин Мехлорэтамин образует этилен аммония, который перекрёстно связывается с нитями ДНК и РНК. *Показания к применению:* используется для лечения болезни Ходжкина. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга, тошнота, рвота, аменорея, флебиты в месте введения препарата.

Циклофосфамид Метаболиты этих препаратов, называемые фосфамидными ипритами, образуют перекрёстные связи между цепями ДНК и РНК. *Показания к применению:* рак яичников и молочной железы, болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома, все виды лейкемии. *Побочные эффекты:* тошнота, геморрагический цистит, пигментация кожи, потеря волос, подавление деятельности костного мозга и половых желёз.

Ломустин Ингибирует синтез ДНК, РНК и белков за счёт разрыва цепей ДНК. *Показания к применению:* меланома, рак ЖКТ, опухоли головного мозга. *Побочные эффекты:* тошнота, рвота, подавление деятельности костного мозга.

Стрептозоцин Алкилирующее соединение, которое ингибирует синтез ДНК за счёт перекрёстного присоединения к цепям ДНК. *Показания к применению:* рак поджелудочной железы. *Побочные эффекты*: почечная недостаточность, тошнота, рвота.

Цисплатин Перекрёстно связывается с ДНК и вызывает разрыв цепей. *Показания к применению:* рак яичка и мочевого пузыря. *Побочные эффекты:* нефротоксичность, ототоксичность, подавление деятельности костного мозга.

Карбоплатин Имеет такой же механизм действия, как и цисплатин. *Показания к применению:* рак яичников. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга, анемия.

Бусульфан Этот препарат образует перекрёстные связи между цепями ДНК. *Показания к применению:* препарат выбора для лечения хронической миелоцитарной лейкемии. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга.

Кармустин Ингибирует синтез ДНК, РНК и белков. *Показания к применению:* опухоли головного мозга, лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, опухоли ЖКТ, множественная миелома. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга, фиброз лёгких.

Дакарбазин Ингибирует ДНК и РНК посредством образования ионов карбония. *Показания к применению*: лимфома Ходжкина. *Побочные эффекты*: тошнота, рвота, подавление деятельности костного мозга, гепатотоксичность.

ИНГИБИТОРЫ МИТОЗА

Винбластин Связывается с тубулином и ингибирует полимеризацию микротрубочек. *Показания к применению:* опухоли яичка, лимфомы. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга.

Винкристин Связывается с тубулином и ингибирует полимеризацию микротрубочек. *Показания к применению*: лимфомы, опухоль Вильмса, лейкемии. *Побочные эффекты*: периферические нейропатии, алопеция.

ГОРМОНЫ

Глюкокортикоиды — Эти препараты связываются с ядерными рецепторами, которые отвечают за кодирование глюкокортикоидзависимых генов. *Показания к применению:* лимфома Ходжкина, острая лейкемия. *Побочные эффекты:* гипергликемия, снижение устойчивости к инфекционным заболеваниям, остеопороз, катаракта, гипертензия.

Тамоксифен — Конкурентный антагонист эстрогеновых рецепторов. *Показание к применению:* рак молочной железы. *Побочные эффекты:* горячие приливы, тошнота, рвота.

Леупролид — Синтетический аналог гонадолиберина пролонгированного действия, который ингибирует высвобождение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). *Показание к применению:* эндометриоз, лечение рака предстательной железы. *Побочные эффекты:* приливы крови, импотенция.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ (ГЛАВА 42)

БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Пенициллин G, пенициллин V — Эти препараты ингибируют синтез клеточной стенки микроорганизма, блокируя транслокацию пептидогликана. *Показания к применению:* лечение инфекций, вызванных грамположительными кокками, грамположительными палочками, спирохетами, нейссерией и большинством анаэробных бактерий (за исключением ***Bacteroides fragilis***). *Побочные эффекты:* аллергические реакции (анафилаксия, крапивница, нефриты), аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютининами, расстройства ЖКТ, катионная токсичность.

АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

Ампициллин — Как и биосинтетические пенициллины, препарат нарушает синтез клеточной стенки, блокируя перекрёстное сшивание пептидогликана. *Показания к применению:* препарат выбора при инфекциях, вызванных энтерококками и листерией; также применяется при инфекциях, вызванных грамположительными и некоторыми грамотрицательными бактериями, такими как *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*. *Побочные эффекты:* лекарственная гемолитическая анемия, аллергические реакции (покраснения кожи, анафилаксия, лихорадка, крапивница, припухлость в области суставов).

Амоксициллин — Эквивалент ампициллина для приёма внутрь.

АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Тикарциллин, пиперациллин — Механизм действия такой же, как у биосинтетических пенициллинов. *Показание к применению:* инфекции, вызванные грамотрицательными бациллами, в особенности *Pseudomonas*, *Proteus*, и *Serratia*. *Побочные эффекты:* такие же, как у биосинтетических пенициллинов.

АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Нафциллин, оксациллин, диклоксациллин, клоксациллин. — Механизм действия такой же, как у биосинтетических пенициллинов, однако эти препараты устойчивы к пенициллиназе. *Показания к применению*: инфекции, вызванные метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. *Побочные эффекты:* метициллин вызывает интерстициальные нефриты. Большинство препаратов этой группы могут вызывать гранулоцитопению и Кумбс-положительную гемолитическую анемию.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ И ДРУГИЕ СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ (ГЛАВА 43)

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

Цефадроксил, цефрадин, цефалексин, цефазолин — Эти препараты ингибируют синтез клеточной стенки, блокируя перекрёстное сшивание пептидогликанов. *Показания к применению:* инфекции, вызванные грамположительными бактериями. *Побочные эффекты:* аллергические реакции, возможна нефротоксичность.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

Цефотетан, цефпрозил, цефаклор, цефуроксим, лоракарбеф, цефокситин — Механизм действия такой же, как у цефалоспоринов I поколения. *Показания к применению:* по сравнению с цефалоспоринами I поколения более эффективны в отношении грамотрицательных бактерий и менее эффективны в отношении грамположительных бактерий, действуют также на некоторые анаэробные бактерии. *Побочные эффекты:* аллергические реакции, непереносимость алкоголя, кровотечения при использовании цефамандола и цефотетана.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

Цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон, цефтризоксим, цефотаксим — Механизм действия такой же, как у цефалоспоринов I поколения. *Показания к применению:* преимущественно действуют на грамотрицательные бактерии, в меньшей степени — на грамположительные. *Побочные эффекты:* цефтриаксон вызывает застой жёлчи, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, аллергические реакции.

ДРУГИЕ СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Ванкомицин — Связывается с предшественниками клеточной стенки и нарушает полимеризацию пептидогликанов. *Показания к применению:* инфекции, вызванные метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка, тяжёлые инфекции, вызванные грамположительными бактериями, у пациентов с аллергией на пенициллины, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*. *Побочные эффекты:* ототоксичность, нефротоксичность, покраснение кожи при быстром введении препарата (известен под названием «синдром красного человека»).

Имипенем/циластатин

Имипенем ингибирует синтез клеточной стенки, в то время как циластатин ингибирует почечную дигидропептидазу, тем самым препятствуя разрушению имипенема в проксимальных извитых канальцах. *Показания к применению:* препарат эффективен в отношении аэробных и анаэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий. *Побочные эффекты:* судороги у пациентов с дисфункцией почек, перекрёстная аллергия с пенициллинами. *Другие особенности*: имипенем является антибиотиком широкого спектра действия, но не действует на метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка.

Азтреонам

Ингибирует синтез петидогликана. *Показания к применению:* инфекции, вызванные грамотрицательными палочками, неэффективен в отношении грамположительных и анаэробных бактерий. *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ, повышение уровня печёночных ферментов, покраснения кожи. *Другие особенности*: имеет минимальную перекрёстную реактивность с пенициллинами.

АНТИБИОТИКИ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ БЕЛКА (ГЛАВА 44)

Хлорамфеникол

Связывается с 50S субъединицей бактериальных рибосом и ингибирует фермент пептидилтрансферазу, при этом нарушая синтез белка. *Показания к применению:* брюшной тиф, вызванный *Salmonella*; глазные инфекции (применяется местно); инфекции, вызванные аэробными и анаэробными грамположительными и грамотрицательными бактериями. *Побочные эффекты:* апластическая анемия, подавление деятельности костного мозга, тошнота и рвота, зависимая от дозы. Препарат токсичен для новорождённых; применение препарата женщинами на поздних сроках беременности может привести к развитию синдрома «серого ребёнка», с тошнотой, вялостью, гипотермией и даже летальным исходом.

МАКРОЛИДЫ

Эритромицин, кларитромицин, азитромицин

Эти препараты связываются с 50S субъединицей бактериальных рибосом и нарушают этап транслокации в процессе синтеза белка. *Показания к применению:* хламидиоз, дифтерия, вызванная *Corynebacterium diphtheriae.* Препараты выбора при внебольничных пневмониях, вызванных *Mycoplasma* и *Legionella pneumonias.* Также применяется при стафилококковых и пневмококковых инфекциях у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллины. *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ, холестатическая желтуха, реакции гиперчувствительности (лихорадка, покраснения кожи, эозинофилия). *Другие особенности:* азитромицин и кларитромицин являются представителями II поколения макролидов, используемых против *Haemophilus influenzae* и *Mycobacterium avium complex.*

ЛИНКОЗАМИДЫ

Клиндамицин

Бактериостатический препарат, который связывается с рибосомальной 50S субъединицей и нарушает процесс транслокации, в результате чего блокируется синтез белка (действие подобно действию эритромицина). *Показания к применению:* эмпиема, абсцесс лёгких и аспирационная пневмония, вызванные анаэробными бактериями; инфекции, вызванные грамположительными кокками. *Побочные эффекты:* псевдомембранозный колит, гранулоцитопения, полиморфная эритема, покраснения кожи, нарушение нервно-мышечной передачи.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Гентамицин, стрептомицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, спектиномицин

Связываются с 30S субъединицей рибосом и нарушают образование инициирующего комплекса или вызывают неверное считывание мРНК, что приводит к нарушению синтеза белка. *Показания к применению*: тяжёлые инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, такими, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*, *Klebsiella species.*

Побочные эффекты: ототоксичность, нефротоксичность. *Другие особенности*: спектиномицин эффективен при гонорее. Амикацин — единственный аминогликозид, не подвергающийся энзиматической инактивации.

Неомицин, канамицин Эти препараты действуют, как и другие аминогликозиды. *Показания к применению*: принимаются внутрь при кишечных инфекциях, лечение печёночной энцефалопатии. *Побочные эффекты*: ототоксичность, нефротоксичность, нарушение процессов всасывания в кишечнике, блокада нервно-мышечной передачи, паралич дыхания.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Доксициклин, миноциклин, деметоциклин Эти препараты необратимо связываются с 30S субъединицей рибосомы бактериальной клетки, блокируя процесс присоединения аминокислоты к аминоацильному участку мРНК. *Показания к применению:* тетрациклины являются антибиотиками широкого спектра действия. Они действуют бактериостатически на грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая боррелии (вызывает болезнь Лайма), хламидии, микоплазмы, трепонемы, *Vibrio cholera*, *Francisella tularensis* (вызывает туляремию) и риккетси. Также используются для лечения акне. *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ, изменение цвета зубов у детей младше 7 лет, гепатотоксичность, фотосенсибилизация, вестибулярные реакции (миноциклин может вызывать головокружение, тошноту и рвоту). *Другие особенности*: противопоказаны беременным женщинам и кормящим матерям. Нарушают всасывание соединений кальция.

ХИНОЛОНЫ И СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (ГЛАВА 45)

Офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин

Бактерицидные средства, которые ингибируют бактериальную ДНК-топоизомеразу II (ДНК-гиразу). *Показания к применению:* активны в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, но не действуют на анаэробы; применяются при инфекциях мочевыводящих путей, респираторных инфекциях, вызванных *Haemophilus influenzae*, *Legionella* и *Pseudomonas*, кишечных инфекциях, простатите и гонорее. *Побочные эффекты:* могут вызывать повреждение хряща у детей, тошноту, головную боль, головокружение, кристаллурию и фотосенсибилизацию. *Другие особенности*: могут увеличивать уровень теофиллина.

Нитрофурантоин

Вызывает повреждения различных бактериальных ферментов и ДНК. *Показания к применению:* инфекции мочевыводящих путей, особенно вызванные *E. coli* и энтерококком. *Побочные эффекты*: тошнота, рвота, острая форма пневмонии, нейропатии, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

АНТАГОНИСТЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ (ГЛАВА 46)

Сульфаметоксазол, сульфисоксазол, сульфадиазин серебра, сульфасалазин

В связи с тем что сульфаниламиды по структуре напоминают ПАБК, они ингибируют фермент дигидроптероатсинтетазу, который участвует в синтезе ПАБК и птеридина. *Показания к применению:* инфекции мочевыводящих путей лёгкой степени тяжести, вызванные *E. coli* и *Klebsiella* (сульфасалазин является самым эффективным препаратом, так как незначительно реабсорбируется в почечных канальцах); ожоговые инфекции (мафенид, сульфадиазин серебра); инфекции глаз, в особенности вызванные *Chlamydia trachomatis* (сульфацетамид); нокардиоз и пневмоцистная пневмония. *Побочные эффекты:* кожная сыпь, отёк Квинке, синдром Стивенса–Джонсона, расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы может развиваться гемолитическая анемия; кристаллурия/гематурия — билирубиновая энцефалопатия у новорождённых; фотосенсибилизация. *Другие особенности:* противопоказаны беременным и новорождённым из-за риска развития билирубиновой энцефалопатии.

Триметоприм

Нарушает превращение дигидрофолата в тетрагидрофолат, ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу. Триметоприм часто используют одновременно с сульфаметоксазолом; этот комплексный препарат известен под названием «ко-тримаксозол». *Показания к применению:* эффективен при осложнённых или повторных инфекциях мочевыводящих путей. Применяется при бактериальном простатите, гонорее, остром и хроническом бронхите, остром среднем отите, токсоплазмозе. Препарат выбора при пневмоцистной пневмонии. Иногда используется в виде спреев и паровых ингаляций. *Побочные эффекты:* кожные реакции, расстройства ЖКТ (тошнота, рвота), влияние на кровь (лейкопения, мегалобластная анемия), почечная недостаточность у пациентов с заболеваниями почек, головная боль, депрессия. У пациентов с синдромом приобретённого иммунодефицита наиболее часто возникают аллергические реакции.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 47)

Амфотерицин B

Амфотерицин B связывается с эргостеролом и образует поры или каналы в мембране. Это приводит к выведению электролитов из клетки и вызывает её гибель. *Показания к применению:* аспергиллёз и инфекции, вызванные *Candida*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, и *Coccidioides*. *Побочные эффекты:* почечная недостаточность (у 80% пациентов обнаружено снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции), гипотензия, лихорадка, озноб, анемия.

Кетоконазол, флуконазол, миконазол, итраконазол

Эти препараты нарушают превращение ланостерола в эргостерол, ингибируя фермент 14α-деметилазу. *Показания к применению:* **кетоконазол**, как правило, используется для лечения гистоплазмоза, эффективен против таких же грибов, что и амфотерицин B, может также применяться против гризеофульвинрезистентных дерматофитов. **Флуконазол** высокоэффективен при кандидозах ротовой полости, криптококкозах и кокцидиоидомикозе. **Итраконазол** — препарат выбора при бластомикозе, имеет такой же спектр действия, как и кетоконазол. *Побочные эффекты:* **кетоконазол** — расстройства ЖКТ, эндокринные нарушения, так как влияет на синтез стероидов (гинекомастия, импотенция, пониженное либидо, нерегулярные менструации), нарушение функции печени. **Флуконазол** не влияет на эдокринную систему, но вызывает раздражение ЖКТ и покраснения кожи. **Итраконазол** может вызывать расстройства ЖКТ, гипокалиемию, головную боль. *Другие особенности:* миконазол и клотримазол по механизму действия и клиническому применению напоминают кетоконазол. Однако эти препараты обычно применяются местно и поэтому не вызывают системных побочных эффектов. Флуконазол проникает в ЦНС, другие препараты не проникают.

Флуцитозин Проникает в грибковые клетки с помощью цитозинспецифической пермеазы и превращается в 5-фторурацил. Затем он превращается в монофосфат 5-фтородезоксиуриловой кислоты, который ингибирует фермент тимидилат синтетазу, играющую важную роль в синтезе ДНК. *Показания к применению:* назначается в комбинации с амфотерицином В при системном кандидозе и инфекциях, вызванных *Cryptococcus neoformans*. *Побочные эффекты:* со стороны крови (обратимая нейтропения, тромбоцитопения, подавление деятельности костного мозга), нарушение функции печени, расстройства ЖКТ (тошнота, рвота).

Гризеофульвин Гризеофульвин проникает в грибковые клетки и нарушает функционирование микротрубочек, препарат может также ингибировать синтез и полимеризацию нуклеиновых кислот. Препарат накапливается в кератинсодержащих клетках и действует фунгистатически. *Показания к применению:* эффективен только в отношении дерматофитов, включая *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidennophyton*. *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ, головная боль, гепатотоксичность. *Другие особенности:* противопоказан при острой интермиттирующей порфирии, индуцирует систему цитохром Р450, может оказывать тератогенное действие.

Нистатин Связывается с эргостеролом в мембране грибковых клеток и образует поры. *Показания к применению:* применяется местно при локальных кандидозах. *Побочные эффекты:* выражены незначительно (местное раздражающее действие).

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 48)

Примахин

Примахин — гистошизотропное (тканевый шизонтоцид) и гаметоцидное средство, образующее окислительные соединения, токсически действующие на простейшие микроорганизмы. *Показания к применению:* действует на печёночные формы *P. vivax* и *P. Ovale* (проявляет высокую активность в отношении первичных и вторичных экзоэритроцитарных форм), неэффективен в отношении эритроцитарных форм плазмодия. Оказывает выраженное гаметоцидное действие: подавляет гамонты всех видов малярии и поэтому может использоваться для предупреждения передачи возбудителей малярии. *Побочные эффекты:* метгемоглобинемия, расстройства ЖКТ, головные боли, гемолитическая анемия у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Гранулоцитопения и агранулоцитоз могут развиваться у пациентов, страдающих волчанкой или артритами.

Хлорохин

Множественный механизм действия: 1) повышает pH в вакуолях, содержащих плазмодий, что приводит к нарушению усваивания гемоглобина паразитом; 2) ингибирует фермент полимеразу гема, который отвечает за выведение токсических продуктов разрушения гемоглобина; 3) разрушает ДНК плазмодия. *Показания к применению:* гематошизотропное средство (эффективен в отношении эритроцитарных форм *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* и *P. Ovale*. Поскольку препарат не действует на тканевые формы плазмодия, его не применяют для профилактики рецидивов малярии, вызванной *P. ovale* или *P. Vivax*. Оказывает противовоспалительное действие и иногда используется при аутоиммунных заболеваниях. *Побочные эффекты:* периферические нейропатии, нарушение сердечного ритма и изменения в ЭКГ, поражение сетчатки (необходим регулярный офтальмологический контроль), нарушение слуха и токсический психоз.

Хинин Хинин является шизонтоцидным противомалярийным средством, который связывается с двуспиральной ДНК и предотвращает расщепление цепей. *Показания к применению:* он используется для лечения малярии, вызванной хлорохинрезистентными видами плазмодия. *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ. Цинхонизм (шум в ушах, головокружение, головная боль). Гемолитическая анемия. *Другие особенности:* повышает уровень дигоксина.

Мефлохин Структурный аналог хинина. *Показания к применению:* профилактика и лечение малярии, вызванной хлорохинустойчивыми штаммами *P. Falciparum*. *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ, головная боль, головокружение, галлюцинации.

Пириметамин Селективно ингибирует дигидрофолатредуктазу плазмодия, тем самым нарушая синтез тетрагидрофолата микроорганизма, кофактора биосинтеза пуринов и пиримидинов. *Показания к применению:* эффективен в качестве монотерапии малярии, вызванной *P. Falciparum*, используется при токсоплазмозах в комбинации с сульфадиазином. *Побочные эффекты:* дефицит фолиевой кислоты при применении в высоких дозах, покраснение кожи, расстройства ЖКТ, гемолиз, нарушения функций почек.

Натрия стибоглюконат Механизм действия неизвестен. *Показания к применению:* лейшманиоз. *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ, аритмии сердца.

Сурамин Сурамин ингибирует ферменты, участвующие в энергетическом обмене. *Показания к применению:* лечение африканского токсоплазмоза на ранних стадиях до поражения ЦНС (при поражении ЦНС применяют меларсопрол). *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ (тошнота, рвота).

Метронидазол Образует цитотоксический метаболит, который присоединяется к белкам и ДНК паразита. *Показания к применению:* лечение псевдомембранозного колита, инфекций, вызванных *Giardia* и *Trichomonas vaginalis*, амёбиаза. Применяется в трёхкомпонентной схеме эрадикации *H. Pylori* (наряду с висутом и амоксициллином). *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ, эффекты со стороны ЦНС, парестезия, изменение окраски мочи. *Другие особенности:* при совместном использовании с этанолом вызывает дисульфирамподобную реакцию.

Пентамидин Связывается с цепями ДНК и может нарушать процесс репликации, но точный механизм действия неизвестен. *Показания к применению:* лечение пневмоцистной пневмонии. *Побочные эффекты:* нефротоксичность, панкреатит, гипотензия.

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 49)

Мебендазол, тиабендазол Эти препараты нарушают синтез микротрубочек паразита и снижают усвоение глюкозы. *Показания к применению:* препараты выбора при инвазиях острицами (*Enterobius vermicularis*) и власоглавом (*Trichuris trichiura*), также эффективны в отношении Necator americanus (анкилостомы) и *Ascaris lumbricoides* (аскариды). *Побочные эффекты:* тошнота и рвота.

Пирантела памоат Препарат действует как деполяризующий миорелаксант, что вызывает непрерывную активацию никотиновых рецепторов и приводит к параличу гельминта. *Показания к применению:* препарат выбора при аскаридозе, также эффективен в отношении острицы. *Побочные эффекты:* тошнота, рвота, головная боль, покраснения кожи.

Диэтилкарбамазин Точный механизм действия до конца не изучен. *Показания к применению:* лечение филяриатоза. *Побочные эффекты:* как правило, умеренные, но могут включать головную боль, тошноту и рвоту, лимфаденопатию, гипотензию и тахикардию.

Ивермектин Препарат усиливает ГАМК-ергическую передачу, что вызывает паралич гельминта. *Показания к применению:* используется для лечения речной слепоты (онхоцеркоза), вызванной *Onchocerca volvulus*. *Побочные эффекты:* сильный зуд и кожные аллергические реакции.

Празиквантел Препарат вызывает тетанические сокращения мускулатуры паразитов благодаря повышению проницаемости клеточной мембраны для ионов Ca^{2+}. *Показания к применению:* шистосомоз (всех видов), инвазии лентецами и цистицеркоз. *Побочные эффекты:* расстройства ЖКТ, головокружение, сонливость. *Другие особенности:* препарат противопоказан беременным и кормящим женщинам.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА (ГЛАВА 50)

Ацикловир Ацикловир под действием вирусной тимидинкиназы превращается в ацикловир-монофосфат. Затем в клетке хозяина превращается в ди- и трифосфат. Активная форма ацикловира-трифосфата встраивается в вирусную ДНК, что приводит к преждевременному подавлению репликации вирусной ДНК. *Показания к применению:* лечение простого герпеса, ветряной оспы и инфекции, вызванной вирусом Эпстайна–Барр. *Побочные эффекты:* нарушения функций почек, нейротоксичность (бред, тремор, судороги), диарея, головная боль, местное раздражение.

Трифлуридин Аналог тимидина. *Показания к применению:* используется местно при инфекциях глаз, вызванных вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов. *Побочные эффекты:* минимальные из-за местного применения.

Амантадин, римантадин Эти препараты препятствуют депротеинизации («раздеванию») вируса. *Показания к применению:* профилактика гриппа типа А у пожилых людей, а также у пациентов с ослабленным иммунитетом. *Побочные эффекты:* бессонница, головокружение и атаксия. Такие симптомы не характерны для римантадина, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Фоскарнет Этот препарат ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, при этом нарушая элонгацию вирусной ДНК. *Показания к применению:* фоскарнет применяют для лечения цитомегаловирусного ретинита у пациентов с ослабленным иммунитетом. *Побочные эффекты:* нефротоксичность, нарушение электролитного обмена — гипокальциемия и гипомагниемия, судороги и лихорадка.

Ганцикловир В виде активной формы трифосфата препарат ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. При включении в ДНК он также нарушает элонгацию цепи. *Показания к применению:* препарат выбора для лечения цитомегаловирусной инфекции. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга, судороги, дисфункция почек.

Зидовудин (AZT) После превращения зидовудина в активную трифосфорилированную форму препарат ингибирует вирусную обратную транскриптазу и вызывает терминацию цепи. *Показания к применению:* лечение ВИЧ-инфекции. *Побочные эффекты:* подавление деятельности костного мозга (тромбоцитопения, гранулоцитопения), головные боли, внезапные судороги. *Другие особенности:* побочные эффекты усиливаются при использовании зидовудина с такими препаратами, как ацетаминофен, пробенецид или индометацин, которые нарушают глюкуронидацию.

Диданозин (ddI), залацитабин (ddC) Ингибируют обратную транскриптазу вируса, встраиваются в его ДНК и действуют как «терминаторы цепи». *Показания к применению:* лечение ВИЧ. *Побочные эффекты:* периферические нейропатии, панкреатиты.

Рибавирин Механизм действия до конца не изучен, однако полагается, что он связан со снижением содержания внутриклеточного гуанозинтрифосфата и угнетением образования вирусной мРНК. *Показания к применению:* лечение бронхитов и пневмоний, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, у детей младшего (до 2 лет) и среднего (3–5 лет) возраста. Также иногда используется для лечения гриппа типа А и лихорадки Ласса В. *Побочные эффекты:* дозозависимая гемолитическая анемия, повышенный билирубин.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ И ПРОКАЗЕ (ГЛАВА 51)

Изониазид Нарушает синтез миколевых кислот — важного компонента клеточной стенки микобактерии туберкулёза. *Показания к применению:* лечение активного туберкулёза, назначается для профилактики туберкулёза пациентам, имевшим непосредственный контакт с инфицированным или лицом с положительной туберкулиновой реакцией. *Побочные эффекты:* гепатиты, которые могут привести к летальному исходу, периферические нейропатии, аллергические реакции, кожная сыпь. *Другие особенности:* период полужизни препарата зависит от того, как быстро в организме человека происходит ацетилирование.

Рифампин Ингибирует β-субъединицу ДНК-зависимой РНК полимеразы, нарушает синтез РНК, блокируя инициацию роста цепи. *Показания к применению:* лечение туберкулёза, используется в комбинации с дапсоном для лечения проказы, применяется в комбинации с эритромицином для лечения болезни легионеров. Также препарат применяется в целях профилактики у лиц, имевших контакт с больными менингитом, вызванным *Haemophilus influenzae. Побочные эффекты:* вызывает окрашивание мочи, потового секрета, слёзной жидкости и других биологических жидкостей в красно-оранжевый цвет, покраснения кожи, лихорадка, тошнота и рвота, нарушение функции печени. *Другие особенности:* рифампин индуцирует систему цитохром P450.

Этамбутол Механизм действия до конца не изучен, но полагается, что препарат нарушает встраивание миколевых кислот в клеточную стенку микобактерии туберкулёза. *Показания к применению:* лечение туберкулёза в комбинации с изониазидом, пиразинамидом и рифампином. *Побочные эффекты:* неврит зрительного нерва и снижение остроты зрения, нарушения цветового восприятия (в основном зелёного и красного цвета), могут развиваться приступы подагры из-за нарушения секреции мочевой кислоты.

Пиразинамид Механизм действия не известен. *Показания к применению:* лечение туберкулёза в комбинации с гидразидом изоникотиновой кислоты (изониазидом), пиразинамидом и рифампицином. *Побочные эффекты:* гепатотоксичность, подагра из-за нарушения секреции мочевой кислоты, артралгия и миалгия.

Стрептомицин Смотрите тему «Аминогликозиды» в данной главе.

Дапсон Ингибирует синтез фолиевой кислоты, действуя как конкурентный антагонист парааминобензойной кислоты. *Показания к применению:* лечение проказы, пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Побочные эффекты:* гемолиз у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, системная красная волчанка, метгемоглобинемия.

Приложения

Приложение А Примеры задач

ЗАДАЧА 1

На графике (рис. А) представлены результаты эксперимента, в ходе которого в момент времени 0 пациенту было внутривенно введено 30 мг лекарственного препарата Y, а в последующие 5 дней измеряли концентрацию действующего вещества в плазме крови. На графике обозначена концентрация препарата в плазме крови в микрограммах на миллилитр в каждый из 5 дней эксперимента.

Используя информацию, представленную на графике, ответьте на следующие вопросы о фармакокинетических характеристиках лекарственного препарата Y. Считается, что вещество Y моментально распределяется по всему объёму распределения. Помните, что 1 мкг/мл = 1 мг/л; 1 сут = 1440 мин.

1. Определите период полуэлиминации препарата ($t_{1/2}$).
2. Определите объём распределения (V_D).
3. Определите клиренс (Cl).
4. При использовании инфузионного дозатора пациент получает 2,88 мг/мин лекарственного вещества Y. Предполагая, что пациент не получал нагрузочной дозы, предскажите стационарную концентрацию препарата Y в плазме крови (C_{ss}). Через какое время будет достигнута эта концентрация?

ЗАДАЧА 2

55-летний мужчина массой тела 100 кг попал в реанимационное отделение с жалобами на сильные боли в груди. Лекарственный препарат X

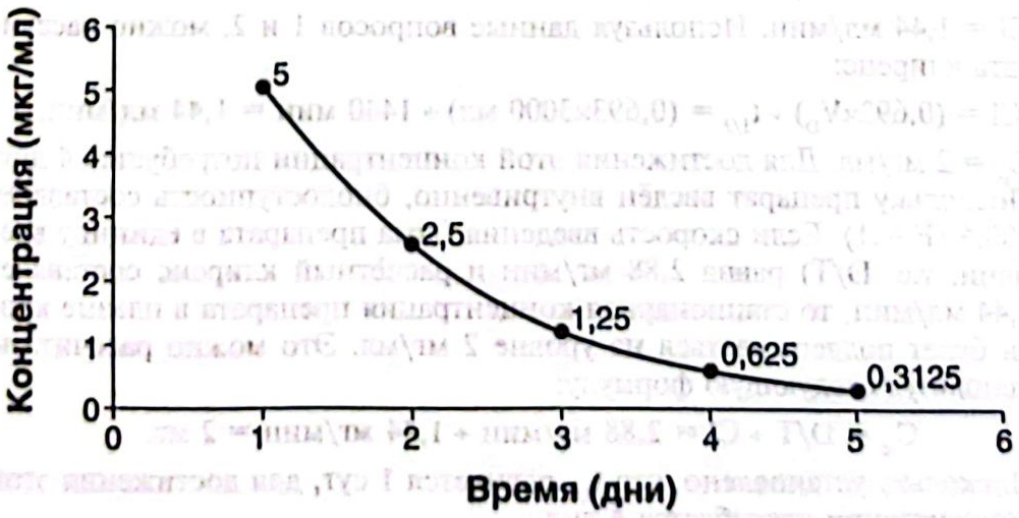


Рис. А. Зависимость концентрации препарата Y в плазме крови от времени (см. задачу 1).

относится к группе антикоагулянтов и недавно был апробирован при остром инфаркте миокарда. Фармакокинетические характеристики лекарственного препарата X таковы:

- биодоступность при приёме внутрь — 50%;
- клиренс составляет 10 мл/(мин×кг);
- объём распределения V_D = 1,0 л/кг;
- терапевтическая концентрация составляет 5 мг/мл.

1. В соответствии с требованиями интенсивной терапии Вам необходимо сделать внутривенное вливание препарата X (нагрузочная доза) для немедленного достижения терапевтической концентрации препарата. Какую дозу препарата X необходимо ввести?
2. Спустя некоторое время состояние пациента стабилизировалось, но необходимо поддерживать концентрацию препарата X на постоянном уровне. Рассчитайте поддерживающую дозу, необходимую для поддержания стационарной концентрации препарата X в плазме крови (5 мг/мл).
3. Если минимальная токсическая концентрация препарата X составляет 20 мкг/мл, каков его терапевтический индекс?

РЕШЕНИЯ И ПОЯСНЕНИЯ

ЗАДАЧА 1

1. $t_{1/2}$ = 1 сут. Как видно из графика, на выведение 50% вещества требуется ровно 1 день.
2. V_D = 3 л. Для того чтобы определить кажущийся объём распределения, нужно определить концентрацию препарата в начальный момент времени — C_0. В первый день эксперимента концентрация препарата Y в плазме крови составляла 5 мкг/мл. Так как период полужизни равен 1 сут, начальная концентрация препарата Y C_0 = 10 мкг/мл. Поскольку препарат введён внутривенно, системного кровотока достигает 100% препарата (F = 1). Используя начальную концентрацию препарата, можно рассчитать объём распределения:

$$V_D = D \div C_0 = 30 \text{ мг} \div 10 \text{ мкг/мл} = 3 \text{ л}.$$

3. Cl = 1,44 мл/мин. Используя данные вопросов 1 и 2, можно рассчитать клиренс:

$$Cl = (0{,}693 \times V_D) \div t_{1/2} = (0{,}693 \times 3000 \text{ мл}) \div 1440 \text{ мин} = 1{,}44 \text{ мл/мин}.$$

4. C_{ss} = 2 мг/мл. Для достижения этой концентрации потребуется 4 дня. Поскольку препарат введён внутривенно, биодоступность составляет 100% (F = 1). Если скорость введения (доза препарата в единицу времени, т.е. D/T) равна 2,88 мг/мин и расчётный клиренс составляет 1,44 мл/мин, то стационарная концентрация препарата в плазме крови будет поддерживаться на уровне 2 мг/мл. Это можно рассчитать, используя следующую формулу:

$$C_{ss} = D/T \div Cl = 2{,}88 \text{ мг/мин} \div 1{,}44 \text{ мг/мин} = 2 \text{ мг}.$$

Поскольку установлено, что $t_{1/2}$ равняется 1 сут, для достижения этой концентрации потребуется 4 дня.

ЗАДАЧА 2

1. Нагрузочная доза = 500 мг. Нагрузочная доза зависит от V_D:

   Ударная доза = $C \times V_D$ = 5 мг/мл × 1000 мл/кг = 500 мг.

2. Скорость введения лекарственного препарата (поддерживающая доза) равна 5 мг/мин. Поддерживающая доза (D/T) зависит от клиренса (Cl):

   $D/T = C \times Cl$ = 5 мг/мл × 10 мл/(мин×кг) × 100 кг = 5 мг/мин.

3. Терапевтический индекс равен 4. Терапевтический индекс — отношение минимальной токсической дозы к средней терапевтической концентрации:

   Терапевтический индекс = 20 мкг/мл ÷ 5 мкг/мл = 4.

*** При выполнении заданий не забывайте переводить все значения в единые единицы измерения.**

Приложение Б Антимикробные средства, эффективные в отношении конкретных микроорганизмов

Возбудитель	Рекомендуемое противомикробное средство
Alcaligenes xylosoxidans (*Achromobacter xylosoxidans*)	ИМП, АС Пен, ЦефТаз, Мер
Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus–baumannii*	ИМП, или Мер, или [ФХ+(амикацин или ЦефТаз)]
Actinomyces israeli	Амп или бензилпенициллин
Aeromonas hydrophila	ФХ
Arcanobacterium (C.) haemolyticum	Эритромицин
Bacillus anthracis (сибиреязвенная палочка)	ЦипФ или доксициклин
Bacillus cereus, B. subtilis	Ванкомицин, клиндамицин
Bacteroides fragilis (*Fragilis spp.*), группа бактероидов*	Метронидазол
Bartonella (*Rochalimaea*) *henselae, quintana*	Азитромицин
Bordetella pertussis	Эритромицин
Borrelia burgdorferi, B. afzelli, B. garinii	Цефтриаксон, цефуроксим, доксициклин, амоксициллин
Borrelia recurrentis	Доксициклин
Brucella spp.	Доксициклин + гентамицин или стрептомицин
Burkholderia (*Pseudomonas*) *cepacia*	ТМП/СМК, или ИМП, или ЦипФ
Burkholderia (*Pseudomonas*) *pseudomallei*	ЦефТаз (непрерывное внутривенное введение) (AAC 39: 2356, 1995) или Амп/Кл
Campylobacter jejuni	Эритромицин
Campylobacter fetus	ИМП
Capnocytophaga ochracea (DF-1)	Клиндамицин
CAmpylobacter canimorsus (DF-2)	Амп/Кл

Chlamydia pneumoniae	Доксициклин
Chlamydia trachomatis	Доксициклин или азитромицин
Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum	Ванкомицин
Citrobacter diversus (koseri), C. freundii	ИМП или Мер
Clostridium difficile	Метронидазол (внутрь)
Clostridium perfringens	Бензилпенициллин ± клиндамицин
Clostridium tetani	Метронидазол или бензилпенициллин
Corynebacterium jeikeium	Ванкомицин
C. diphtheriae	Эритромицин
Coxiella burnetii (ку-лихорадка)	
Острая форма	Доксициклин
Хроническая форма	ЦипФ или доксициклин + Риф
Ehrlichia chaffeensis, Ehrlichia phagocytophila	Доксициклин
Eikenella corrodens	Бензилпенициллин, или Амп, или Амп/Кл
Enterobacter spp. (aerogenes, cloacae)	ИМП, или, Мер, или (АС Пен + АСАГ)
Enterococcus faecalis	Бензилпенициллин (Амп). При эндокардитах или менингитах — дополнительно гентамицин
Erysipelothrix rhusiopathiae	Бензилпенициллин или Амп
Escherichia coli	Чувствительны к Бл/ИБл, цефалоспоринам, ФХ, ТМП/СМК, АСАГ, нитрофурантоину, ИМП. Выбор лекарственного препарата зависит от локализации инфекции, например, при инфекциях мочевыводящих путей используют комплекс препаратов для приёма внутрь; при менингите — ЦефТаз или Мер
Francisella tularensis (туляремия)	Стрептомицин или гентамицин
Gardnerella vaginalis (бактериальный вагинит)	Метронидазол
Hafnia alvei	Те же препараты, что и при инфекциях, вызванных *Enterobacter spp.*
Helicobacter pylori	Висмут (В) + метронидазол (М) + тетрациклин (Т) + омепразол = в 96% случаев заболевание вылечивается. ВМТ × 1 нед или ВКТ × 1 нед = выздоровление в 86–90% случаев

Haemophilus aphrophilus	Бензилпенициллин или Амп ± гентамицин, или Амп/СБ ± гентамицин
Haemophilus ducreyi (мягкий шанкр)	Азитромицин или цефтриаксон
Haemophilus influenzae	
Менингит, эпиглотит и другие угрожающие жизни состояния	Цефотаксим, цефтриаксон
Заболевания, не опасные для жизни	Амп/Кл, омепразол Цеф 2/3, ТМП/СМК, Амп/СБ
Klebsiella pneumoniae, oxytoca	П Цеф 3, ФХ
Klebsiella ozaenae (риносклерома)	ФХ
Lactobacillus spp.	Бензилпенициллин или Амп ± гентамицин
Legionella spp.	Эритромицин ± Риф; ФХ; или азитромицин
Leptospira interrogans	Бензилпенициллин или доксициклин
Leuconostoc	Бензилпенициллин или Амп
Listeria monocytogenes	Амп
Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis*	Амп/Кл или О Цеф 2/3, ТМП/СМК
Morganella spp.	ИМП, или Мер, или П Цеф 3 или 4, или ФХ
Mycoplasma pneumoniae	Эритромицин, азитромицин, кларитромицин, диритромицин® или ФХ
Neisseria gonorrhoeae (гонококк)	Цефтриаксон, цефиксим, цефподоксим®
Neisseria meningitidis (менингококк)	Бензилпенициллин
Nocardia asteroides	ТМП/СМК, сульфаниламиды (высокие дозы)
Nocardia brasiliensis	ТМП/СМК, сульфаниламиды (высокие дозы)
Pasteurella multocida	Бензилпенициллин, АМП, амоксициллин
Plesiomonas shigelloides	ЦипФ
Proteus mirabilis (индол$^-$)	Амп
Proteus vulgaris (индол$^+$)	П Цеф 3 или ФХ
Providencia spp.	Амикацин, или Р П Цеф 3, или ФХ
Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка)	АС Пен, П Цеф 3 АР, ИМП, тобрамицин
Rhodococcus (*C. equi*)	Имипенем + циластатин, АСАГ, эритромицин, ванкомицин

Rickettsiae spp.	Доксициклин
Salmonella typhi	ФХ, цефтриаксон
Serratia marcescens	П Цеф 3, ИМП, Мер, ФХ
Shigella spp.	ФХ
Staph. aureus, метициллинчувствительный	Оксациллин/нафциллин[р]
Staph. aureus, метициллинрезистентный	Ванкомицин
Staph. epidermidis	Ванкомицин
Staph. saprophyticus (инфекции мочевыводящих путей)	Цефалоспорины для приёма внутрь или амоксициллин/клавулановая кислота
Stenotrophomonas (*Xanthomonas*, *Pseudomonas*) *maltophilia*	ТМП/СМК
Streptobacillus moniliformis	Бензилпенициллин или доксициклин
Strepptococcus (*Peptostreptococcus*) *spp.* (анаэробы)	Бензилпенициллин
Streptococcus pneumoniae	
Пенициллинчувствительный	Бензилпенициллин
Пенициллинрезистентный (минимальная подавляющая концентрация ≥2)	Ванкомицин
Streptococcus pyogenes (группы A, B, C, G, F), *Strep. milleri* (*constellatus*, *intermedius*, *anginosus*	Бензилпенициллин (дополнительно применяют гентамицин при тяжёлых инфекциях, вызванных стрептококком группы B)
Vibrio cholerae	Доксициклин, ФХ
Vibrio parahaemolyticus	Антибиотики не облегчают течения
Vibrio vulnificus, *alginolyticus*, *damsela*	Доксициклин ± цефтазидим
Yersinia enterocolitica	ТМП/СМК или ФХ
Yersinia pestis (чума)	Стрептомицин, гентамицин

[•] Группа бактероидов: *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*.

ТМП/СМК — триметоприм/сульфаметоксазол; АС Пен: антисинегнойные пенициллины; П Цеф: цефалоспорины для парентерального применения; ПУСП: пенициллиназоустойчивые синтетические пенициллины; АСАГ — антисинегнойные аминогликозиды; ФХ — фторхинолоны [ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, эноксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, тровафлоксацин[р] (за исключением норфлоксацина и спарфлоксацина, которые не назначают для специфической терапии)]; Амп — ампициллин; ЦипФ — ципрофлоксацин; ИМП — имепенем/циластатин; Риф — рифампицин; Ам/Кл — амоксициллин/клавулановая кислота; ТЦ/Кл — тикарциллин/клавулановая кислота; Амп/СБ — ампициллин/сульбактам; ЦефТаз — цефтазидим; Пип/Таз — пиперациллин/тазобактам[•]; Мер — меропенем; НСШ — не применяют в Соединённых Штатах Америки; Бл/ИБл — β-лактам/ингибитор β-лактамазы (Ам/Кл, ТЦ/Кл, Ам/СБ или Пип/Таз[•]). (Публикуется с разрешения авторов из Gilbert D.N., Moellering R.C. Jr., Sande M.A. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2005. — 35th ed. — Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy Inc., 2005.)

Предметный указатель

А
Абсанс 103
Агонист 30
Агранулоцитоз 93, 107, 178, 216, 249, 275, 301, 397, 484
Аденома гепатоцеллюлярная 255
Адреноблокаторы 70
Ажитация 142, 149
Акатизия 92, 484
Акинезия 118
Аккомодация 42
Акне 23, 257
Акромегалия 241, 242
Активация блуждающего нерва 66
Алкалоз
– газовый 461
– дыхательный 291
– метаболический 194
Аллергия 88, 108, 214, 307, 361, 399
Алопеция 210, 302, 330, 334, 347
Алтеплаза 214
Альбуминурия 394, 418
Амблиопия 54
Амёбиаз 418
Аменорея 92, 242, 257
Аминогликозиды 381
Амнезия антеградная 131
Анафилаксия 332, 335, 356
Ангельская пыль 143, 492
Анемия 226
– апластическая 107, 249, 275, 295, 387, 464, 487
– гемолитическая 160, 353, 369, 387, 394, 412, 437
– гипохромная нормоцитарная 402
– мегалобластная 105
– серповидно-клеточная 347
Анестезия диссоциированная 143
Анестетики 121
Анорексия 144, 258, 394
Антагонист 30
Антациды 313
Антидоты специфические 471
Антитела антиинсулиновые 274
Анурия 167
Аплазия костного мозга 178
Апноэ 58, 133
Арефлексия 344
Аритмия 58, 97, 126, 171
– мерцательная 76
– наджелудочковая 204
– пируэтная 472
Артралгия 449
Артрит
– подагрический 289, 303
– ревматоидный 268, 291, 320, 351, 464
Асистолия 176
Аскаридоз 427
Аспергиллёз 406
Астения 111, 342
Астма бронхиальная 49, 65, 74, 231
Атака
– ишемическая 215
– паническая 74, 96
Атаксия 84, 141, 143, 179, 182, 436, 456
Атеросклероз 218
Атония
– желудка 50, 318
– кишечника 476
Атрофия
– коры надпочечников 233
– мышечной ткани 268
– тестикулярная 142, 259
Аутокоиды 305
Ацидоз 385
– метаболический 165, 195, 226, 291, 461
– почечный 401

Б
Биодоступность 21
Бластомикоз 405
Болезнь
– Аддисона 200, 268, 280
– Альцгеймера 120
– Вильсона–Коновалова 464
– гастроэзофагеальная рефлюксная 313
– горная 194
– Грейвса 249
– движения 55
– Иценко–Кушинга 157
– ишемическая сердца 71, 185, 218, 290
– Крона 294, 319
– легионеров 448
– Митчелла 116
– мочекаменная 109
– Паркинсона 113, 488
– Педжета 280
– Рейно 71, 481
– сонная 416
– сывороточная 356
– тромбоэмболическая 342
– Хантингтона 90, 119
– Ходжкина 268, 329, 344
– Шагаса 416
– язвенная 293, 313
Брадикардия 47, 61, 64, 66, 74, 161, 183, 455
Брадикинезия 92, 116
Бронхиолит 437
Бронхит 65, 399, 468
Бронходилатация 42, 54, 144
Бронхоспазм 58, 65, 69, 73, 74, 130, 231, 290, 307, 346, 369, 474, 483

В
Вагинит 255
Вазодилатация 287
Вазоконстрикция 68
Васкулиты 234
Веселящий газ 128
Вздутие живота 222
Вирус 430
Витрит 435
Волчанка красная
– лекарственная 451
– системная 164, 353, 464
Волчья пасть 107
Воспаление 287
Всасывание 20
Вульвовагинит 408
Выпот внутрисуставной 369

Г
Галакторея 92, 160, 316
Галлюцинации 49, 115, 143, 176, 490
Гангрена 309
Гастроэнтерит некротический 226
Гельминтоз 423
Гематома 210
Гематурия 394
Гемоглобинурия 412
Гемофилия 296
Гемохроматоз 227
Гепатит 142, 178, 260, 291, 471
– внезапный некротический 126
– галотановый 126
– фульминантный 109
– холестатический 388
– хронический активный 394
Гепатомегалия 441
Гепатотоксичность 405, 441
Гербициды 470
Герпес 433
Гибель плода внутриутробная 290
Гингивит 466
– гиперпластический 105, 179
Гинекомастия 142, 189, 200, 259, 316, 341, 404, 472
Гиперальдостеронизм 200, 270
Гипербилирубинемия 443
Гипергликемия 65, 105, 165
Гиперемия 144, 183, 264, 472
Гиперестезия 418
Гиперинсулинемия 275
Гиперкалиемия 196, 351, 369
Гиперкальциемия 188, 196, 280
Гиперкератоз 465
Гиперкинезия кишечника 71
Гиперлипидемия 218, 221, 263, 443
Гипернатриемия 369
Гиперпигментация 332, 335, 441
Гиперпирексия 92, 150
Гиперплазия
– дёсен 351, 472
– предстательной железы 71, 262

– эндометрия 255
Гиперпролактинемия 116, 242, 309
Гиперсаливация 47
Гипертензия 157, 405
– артериальная 59, 66, 93, 185, 228, 346
– злокачественная 168
Гипертермия 461, 485
– злокачественная 58, 126
Гипертиреоз 248
Гипертиреоидизм 182
Гипертриглицеридемия 221, 255, 405
Гипертрихоз 165
Гипертрофия
– клитора 259
– миокарда 185
– предстательной железы 71, 161, 259
Гиперурикемия 298
Гиперхиломикронемия 221
Гиперхолестеринемия 221
Гиперчувствительность 290, 397
Гипнозоит 409
Гипоальдостеронизм 200
Гипогликемия 73, 75, 274, 461
Гипогонадизм 244, 255, 259
Гипокалиемия 188, 269, 405
Гипокальциемия 279
Гипоксия 66, 129, 277, 457
Гипомагниемия 188
Гипопаратиреоз 279
Гипоперфузия 170
Гипоплазия зубов 385
Гипотензия ортостатическая 63, 71, 76, 94, 115, 148, 161, 181, 308, 478
Гипотермия 248, 460
Гипотиреоз 247
Гипотиреоидизм 101, 244
Гипотония артериальная 58, 69
Гипотромбинемия 376
Гирсутизм 105, 259, 270, 351
Гирудин 211
Гистоплазмоз 404, 405
Глаукома 48, 55, 74, 177, 194, 475
Глиобластома мультиформная 332
Глиомы 347
Глоссит 399
Глюкозурия 105
Гонорея 399
Горб бизоний 443
Горячка белая 142
Гранулематоз Вегенера 353
Гранулоцитопения 369, 390, 415
Грипп 117

Д
Делирий алкогольный 142
Депрессия 95, 119, 399
Дерматит 417, 470
– аллергический 304
– контактный 268
– эксфолиативный 397, 399
Дерматомикоз 400, 407
Дерматофиты 408
Десквамация эпителия эритематозная 340
Диабет
– несахарный 101, 245, 472
–– почечный 198
– сахарный 63, 75, 205, 268, 271, 352
Диарея 63, 318, 392
Диафорез 457
Дивертикулёз толстой кишки 245
Диплопия 105
Дискинезия поздняя 92, 318, 472, 484
Дисменорея 257, 289
Диспноэ 184, 345
Дистония 92, 484
Дистресс-синдром респираторный 457
Дисфония 233
Дисфункция
– печени обратимая 215
– щитовидной железы 101, 182, 438
Диффузия пассивная 23
Доза поддерживающая 34

Ж
Желтуха 417, 447

З
Зависимость доза–эффект 31
Зоб Хасимото 247

И
Извращение действия эпинефрина 66
Икота
– неукротимая 483
– упорная 91
Иммунитет 349
Импотенция 68, 98, 160, 200, 481
Индекс терапевтический 35
Инсектициды 468
Инсулин 271
Интоксикация
– алкоголем 141
– йодидами 250
– сердечными гликозидами 179
– солями лития 101
Инфаркт миокарда 66, 72, 177, 185, 208, 255, 263, 290, 478

Й
Йодизм 250

К
Кандидемия 405
Кандидоз
– ротовой полости 233, 420, 444
– слизистых оболочек 405
Кандидамикоз 408
Карбапенемы 377
Кардиомиопатия дилатационная 142
Карликовость 241
Карциноиды 241
Карцинома
– базально-клеточная 340
– поджелудочной железы 331
– почечно-клеточная 357
Каскад свёртывания 207
Катаракта 474
Кататония 133
Кератоз 340
Кинетика реакций 25
Клиренс 32
Коагулопатия 461, 464
Коарктация аорты 157
Кожа сетчатая мраморная 488
Кокцидиоидоз 405
Колика кишечная 469
Колит
– неспецифический язвенный 319, 397
– псевдомембранозный 370, 378, 385, 390
Коллагеноз 268
Кома гипотиреоидная 248
Конвульсии 447
Кондилома остроконечная 438
Концентрация равновесная 34
Конъюгация 24
Конъюнктивит 331, 470
Коронароспазм 145, 473
Коэффициент выведения 35
Крапивница 210, 268, 290, 320, 345, 369, 399, 418
Кретинизм 248
Криз
– гипертензивный 68
– гипертонический 99, 115, 165, 477, 485
– порфирийный 130
– тиреотоксический 73
– холинергический 52
Кристаллурия 397
Кровоизлияние в мозг 214

Л
Лактат-ацидоз 277, 441
Ларингоспазм 130, 279
Лейкоз
– волосатоклеточный 438
– миелоцитарный 332
– острый лимфоцитарный 336
Лейкопения 110, 178, 330, 332, 347, 356, 464
Лейшманиоз 415
Лимфолейкоз 330, 347
Лимфома Ходжкина 329, 344
Липодистрофия 274
Лихорадка
– гемоглобинурийная 412
– Ласса 437
Лицо лунообразное 443
Люизит 463

М
Мальабсорбция 279
Малярия 409
Мания 101
Мастодиния 341
Меланома 332, 347, 357
Менингит 404, 448
– асептический 355

– грибковый 401
Меноррагия 342
Метаболизм пресистемный 22, 73
Метаплазия миелоидная 303
Метгемоглобинемия 415, 451
Миалгия 149, 440, 449
Миастения 50, 476
Мигрень 309
Мидриаз 42, 54, 59, 96, 144, 462, 476
Миелолейкоз 338, 347
Миелома 330
Микоз 400
Микроцефалия 142
Микседема 247
Миоз 42, 146, 460, 469, 474
Миоклонус-эпилепсия 488
Миопатия 223, 302
Мышьяк 464

Н
Наркоз 121
Нарколепсия 68, 138
Невралгия тройничного нерва 107
Неврит
– зрительного нерва 268, 450
– периферический 447
Невроз навязчивых состояний 96
Недостаточность
– жёлчных кислот 220
– коронарная 263
– костного мозга 228
– надпочечников 268, 472
– печёночная 275, 385, 459
– почечная 67, 127, 228, 279, 331, 351, 460
– сердечная 64, 110, 177, 269
–– застойная 422
–– хроническая застойная 185
– щитовидной железы 248
Нейробластомы 347
Нейролептаналгезия 132
Нейролептики 89, 119
Нейропатия 440
– вегетативная 63
– периферическая 339
Нейротоксичность 330, 336
Нейроцистицеркоз 427
Нейтропения 216, 295, 345, 377, 402, 408, 440
Некроз
– кожный сосудистый 213
– острый канальцевый 465
– печени 119, 182, 385, 471
– тканей 66
Некролиз токсический эпидермальный 112, 441
Нематодоз 423
Неоплазия множественная эндокринная 316
Непроходимость кишечная 50
Нефрит 295, 369
– интерстициальный 196
– тубулоинтерстициальный 472
Нефроз 198
Нефрокальциноз 280
Нефролитиаз 314, 443
Нефропатия
– диабетическая 167
– обструктивная 443
Нефротоксичность 331, 336, 352, 378
Нистагм 105, 143, 178
Новообразование 325
Нокардиоз 397, 399
Номограмма Румэка–Мэттью 457

О
Обморок хинидиновый 176
Объём распределения 32
Олигурия 465
Онихомикоз 408
Онхоцеркоз 427
Опиоид 146
Опухоль Вильмса 333, 344
Оспа ветряная 433
Остеоартрит 268
Остеоартроз 289
Остеомаляция 105, 280
Остеомиелит 392
Остеопороз 210, 255, 268, 280, 342, 473
Отёк
– ангионевротический 250, 346
– век 250, 418
– гортани 235
– Квинке 167
– лёгкого 66, 148, 196, 467, 478
– мозга 268, 291
– слизистой оболочки носа 61, 69, 237

Отит среднего уха 399
Ототоксичность 196, 378
Отравление
– адреноблокаторами 455
– антидепрессантами 462
– бензодиазепинами 456
– изониазидом 459
– литием 459
– метанолом 460
– парацетамолом 457
– салицилатами 461
– теофиллином 461
– цианидами 457
– этиленгликолем 458
Офтальмоплегия 141

П
Панкреатит 142, 440
Панцитопения 353, 468
Паралич
– аккомодации 54, 59, 92, 476
– двигательной мускулатуры 476
– дыхательных мышц 50, 58
– сфинктера зрачка 54
– центральный дыхательный 137
Парестезия 195, 279, 351, 418, 443, 447, 491
Паркинсонизм 92, 318, 484
– лекарственный 119, 472
Пенициллины 366
Перераспределение жиров 443
Перикардит 176
Период полуэлиминации 34
Перитонит 392
Плеврит 176
Пневмония 392, 398, 434, 437, 444
Пневмоторакс 129
Подагра 225, 289, 298, 449
Полидипсия 385
Полиневрит 465
Полинейропатия 394
Полиурия 198, 385
Полицитемия 303, 347
Полосы Олдрича–Месса 465
Порфирия 88, 130, 411
Потенциал постсинаптический 82
Прегипертензия 157
Приапизм 100, 264
Приливы 255, 341, 472
Припадок
– судорожный 103
– эпилептический 87, 99
Проказа 448
Пролактинома 242
Простагландины 287
Простатизм 177
Простатит 392, 398
Протеинурия 385
Психоз 68, 95, 108, 176, 269
– маниакально-депрессивный 101, 486
– токсический 412
Псориаз 23, 293, 351, 411
Пурпура 176

Р
Рабдомиолиз 223
Рабдомиосаркома 333
Раздевание частиц 436
Разрыв
– матки 244
– сухожилий 393
Рак
– желудка 142, 317
– молочной железы 256
– мочевого пузыря 334
– надпочечников 270
– предстательной железы 260
– эндометрия 255
– яичников 329
Распределение 23
Расстройства
– биполярные 90
– панические 84
– проприоцепции 143
– сна 84
– тревожные 86, 97
– экстрапирамидные 92, 318, 473
Рахит 280
Реакция
– гиперчувствительности 210, 335, 369, 440
– Мазотти 428
– Манту 444
– отдачи 161
Резистентность 364
Ремоделирование тканей 191
Ретинит 434
Ретинопатия пигментная 90
Рефлюкс-эзофагит 318
Рецептор 27

Ринит 61, 69, 236
– аллергический 308
Роданеза 165

С
Салицилизм 291
Сальмонеллёз 399
Саркоидоз 281
Саркома
– Капоши 333, 344, 438
– Юинга 344
– яичка 329
Светобоязнь 434
Секвестранты желчных кислот 220
Секреция 26
Сердце лёгочное 149
Симпатомиметики 60
Симптом
– Труссо 279
– Хвостека 279
Синдром
– абстинентный 84, 150
– алкогольный фетальный 142
– болевой 96
– волчаночный 176
– высвобождения цитокинов 355
– гемолитико-уремический 341
– гидантоиновый плода 107
– гриппозный 449
– гриппоподобный 438
– дефицита внимания 68, 138
– Жиля де Ла Туретта 90, 119
– злокачественный нейролептический 92
– Золлингера–Эллисона 281, 313
– Иценко–Кушинга 267, 270, 443
– карциноидный 481
– кожный larva migrans 426
– Конна 200
– корсаковский 141
– красного человека 378
– ладонно-подошвенный 340
– Леша–Нихена 303
– молочного алкалоза 280
– навязчивых состояний 97, 485
– недостаточного выделения антидиуретического гормона 486
– несоответствующей секреции вазопрессина 384
– нефротический 200
– отмены 63, 86, 138, 478
– панический острый 74
– приобретённого иммунодефицита 438
– Рейно 204
– Рея 291
– серого ребёнка 387, 473
– серотониновый 98
– Стивенса–Джонсона 108, 112, 296, 397, 399, 426, 441, 464, 487
– Фанкони 385, 472
– Черджа–Стросс 234
Синусит 399
Слепота речная 428
Соединение хелатирующее 463
Спазм
– аккомодации 47
– артериол кожи 65
– бронхов 47
Спектр действия 363
СПИД 228, 438
Спондилит анкилозирующий 289
Споротрихоз кожный 405
Средство лекарственное 17
Стаз сосудистый 207
Старение 50
Статус
– астматический 235
– эпилептический 84, 103
Стеаторея 241
Стеноз почечной артерии 157
Стенокардия 64, 168, 201, 290
– нестабильная 217
– Принцметала 204
Стоматит 334, 339, 346, 399, 466
Стресс посттравматический 96
Стронгилоидоз 428
Судороги 49, 87, 93, 139, 235, 348, 369, 433, 447, 476, 483
– миоклонические 98, 103, 110
– мышечные 150
– парциальные 487
– тонико-клонические 103
– фебрильные 103
Сухотка спинная 227

Т
Тахикардия 54, 59, 71, 83, 97, 232
Тахипноэ 83
Тендинит 393, 472
Тетания 279

Тетрациклины 384
Тиреоидит 247
Тиреотоксикоз 251
Тиф брюшной 399
Токсикология 17, 455
Токсоплазмоз 397, 399, 415
Тревога 66, 83, 96
Трематодоз 425
Тремор 65, 87, 109, 150, 182, 433
Трепетание предсердий 174
Трипаносомоз 416
Тромб 207
Тромбоз
– артериальный 214
– глубоких вен 208
Тромбофлебит 255
Тромбоцитопения 110, 178, 190, 210, 217, 282, 330, 345, 347, 356, 402, 464
Тромбоэмболия 255
– лёгочной артерии 215
Туберкулёз 446

У
Увеит 268, 435

Ф
Фармакодинамика 27
Фармакокинетика 20, 27
Фармакология 17
Фармакотерапия 17
Фасцикуляция 469
Феномен
– включения-выключения 115
– лицевой 279
Феохромоцитома 71, 157, 480
Фибрилляция
– желудочков 174, 188
– предсердий 212
Фибринолиз системный 214
Фиброз лёгких 178, 331, 468
Филяриатоз 424
Флебит 344, 406
Фотосенсибилизация 182, 385, 392, 397, 472
Фторхинолоны 391

Х
Хламидиоз 392
Холестаз внутрипечёночный 426
Холиноблокаторы 53
Холиномиметики 45
Хорея 119
Хориокарцинома 333, 336, 344
Хромомикоз 402

Ц
Целлюлит 344
Цестодоз 425
Цефалоспорины 372
Цинхонизм 176, 412, 472
Цирроз печени 142, 200, 293
Цистинурия 464
Цистит 54
– геморрагический 329, 353
Цистицеркоз 428

Ш
Шанкр мягкий 399
Шигеллёз 399
Шизофрения 89, 93, 139, 484
Шистосоматоз 424
Шистосомоз 428
Шок
– анафилактический 65, 369, 417, 471
– гипотонический 464
– кардиогенный 64

Э
Эдема 257
Эзотропия аккомодационная 50, 475
Эзофагит 281, 434
Эйкозаноиды 287
Экзофтальм 268
Экскреция 26
Элиминация пресистемная 255
Эмболия лёгочных артерий 208
Эмфизема 468
Эндокардит инфекционный 211
Эндокринология 241
Эндосомы 436
Энзимопатия ферментов идиопатическая 299
Энтерит геморрагический 336
Энтероколит 402
Энурез 96, 245, 485
Энцефалопатия 168, 336, 398
Эозинофилия 234, 377, 388
Эпилепсия 103, 194
Эритема 287, 335, 408

Эритробластоз плода 356
Эритродермия 465
Эритромелалгия 116
Эстрогены 252
Эффект
– атропиноподобный 472
– обкрадывания 217
– отдачи 237
– первой дозы 161
– токсический лекарств 471
Эффектор 27

Я
Язва
– желудка 56
– пептическая 72

Информация для покупателей

По вопросам оптовых закупок просим обращаться
по тел./факс: **(495) 921-39-07, (499) 246-39-47.**

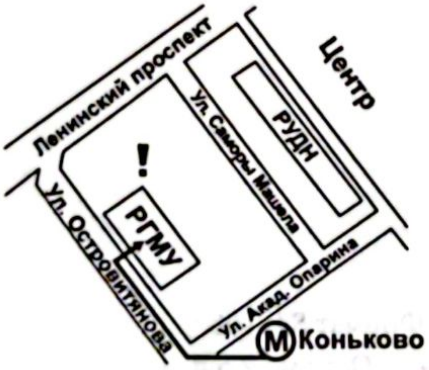
Директор коммерческого отдела
Горячева Ирина Емельяновна
тел.: **8 (916) 876-90-59, 921-39-07.** E-mail: iragor@geotar.ru

Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 4.

Директор филиала в Санкт-Петербурге –
Супонина Людмила Николаевна
тел. **8-916-993-79-84, (495) 921-39-07**
E-mail: suponinaln@geotar.ru

Фирменные магазины в г. Москве:

М. «Коньково», м. «Юго-Западная»
ул. Островитянова, д. 1 (РГМУ).
Тел.: **(495) 434-55-29.**
E-mail: sales@geotar.ru
http://www.geotar.ru



М. «Фрунзенская», ул. Трубецкая, д. 8
(ММА им. И.М. Сеченова, корпус НИЦ).
Тел.: **(495) 622-96-21.**
E-mail: sales@geotar.ru
http://www.geotar.ru

119146, Москва, м. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 25.
Тел.: **+7 (495) 245-39-27. Дом медицинской книги**

«Книга – почтой»

Тел./факс: **(495) 921-39-07, 228-09-74.**
Начальник отдела «Книга – почтой» – *Кузнецова Юлия Валерьевна.*
Интернет-магазин: www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru; e-mail: bookpost@geotar.ru

Представительство в Республике Казахстан

ТОО «ГЭОТАР МЕДИА-КАЗАХСТАН»
010000, Республика Казахстан, г. Астана,
район Сарыарка, ул. Бейбитшилик, д. 47/1, офис 304.
Генеральный директор *Рахметова Алмагул Кабдешевна.*
Тел.: **8 (7172) 28-01-39,** моб.: **8 (701) 557-89-65.**
E-mail: geotarmedia_kz@mail.ru

Учебное издание

Фармакология в вопросах и ответах

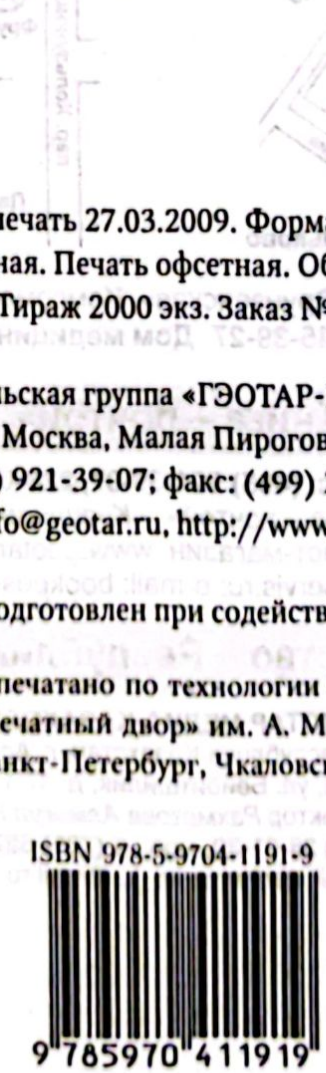
Под редакцией Ананда Рамачандрана

Перевод с английского под редакцией
Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна

Подписано в печать 27.03.2009. Формат 84×108 $^{1}/_{32}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объём 17,5 п. л.
Тираж 2000 экз. Заказ № 14634

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119435, Москва, Малая Пироговская, 1а;
тел.: (495) 921-39-07; факс: (499) 246-39-47;
e-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru.

Оригинал-макет подготовлен при содействии ЗАО «МЦФЭР».

Отпечатано по технологии CtP
в ОАО «Печатный двор» им. А. М. Горького.
197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.

ISBN 978-5-9704-1191-9